

ACADEMIE DE VERSAILLES  
UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES  
U F R DES SCIENCES DE LA SANTE PARIS - ILE-DE-FRANCE - OUEST

ANNEE 2013

N°

THESE  
POUR LE DIPLOME  
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

DUSSERE Nicolas

Né(e) le 22 avril 1983 à Harfleur

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2013

***Efficacité du baclofène dans la stratégie de réduction des risques chez les patients alcoolo-dépendants, revue de la littérature et étude sur 81 patients suivis pendant 6 mois en ambulatoire***

JURY :

Président :

Directeur : Mr le professeur B.GRANGER

MEMBRES DU JURY:

Mr le Professeur Philippe Jaury

Mr le Professeur Philippe Gorwood

Mr le Docteur Renaud de Beaurepaire

## RESUME

L'alcool est la deuxième cause de décès en France et à ce jour aucun traitement ni aucune prise en charge n'ont pu contribuer à faire baisser la mortalité de manière significative.

Alors que les premiers travaux consacrés au baclofène mettaient en évidence l'intérêt de cette molécule pour traiter efficacement le sevrage alcoolique et pour diminuer le *craving*, le Professeur Olivier AMEISEN a proposé en 2005 de prescrire ce traitement à haute dose afin de supprimer le *craving*. Le case-report de son auto-traitement a fait date et inspiré plusieurs études de suivi qui ont permis de répliquer ses résultats sur des effectifs plus larges.

Notre étude s'inspire de ces travaux en proposant de suivre pendant 6 mois 81 patients alcoolo-dépendants (53 hommes et 28 femmes) traités par le baclofène sans limitation de doses entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2012. Ces patients ont été suivi par un médecin psychiatre professeur des universités et 4 internes en psychiatrie.

59,2% avaient une ou plusieurs co-morbidités psychiatriques et 55,6% avaient déjà reçu un traitement spécifique (médicamenteux ou hospitalisation) pour leur alcoolo-dépendance. La dose moyenne d'alcool ingérée quotidiennement à l'inclusion était de 172g.

Après 6 mois de traitement, la dose moyenne de baclofène était de 169,3 mg par jour soit plus de 2 fois la dose autorisée par l'AMM pour un traitement en ambulatoire. 28% des patients étaient abstinents, 68% avaient une consommation inférieure au seuil à risque faible pour la santé tel que défini par l'OMS. En tout 83% des patients avaient réduit leur consommation d'au moins 50% par rapport à l'inclusion

Au total, les données fournies par notre étude confirment l'intérêt du baclofène pour aider les patients alcoolo-dépendants à viser l'abstinence. Elle met également en lumière la stratégie de réduction des risques enfin accessible pour les patients souffrant de dépendance.

## REMERCIEMENTS

*A Mr le Professeur Bernard GRANGER*

Pour avoir dirigé ce travail. Merci pour votre soutien, votre disponibilité et votre rigueur. Au delà de cette thèse, mes deux semestres dans votre service ont enrichi ma pratique professionnelle et développé mon sens critique. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en m'embarquant dans l'aventure du baclofène.

*A Mr le Professeur Philippe JAURY*

Pour avoir accepté de partager vos travaux de recherche avec moi, cette aide fut précieuse. Je suis très honoré que vous ayez accepté de faire partie de ce jury.

*A Mr le Docteur Renaud DE BEAUREPAIRE*

Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de ce jury, la lecture de vos articles et de votre livre m'a guidé dans la réalisation de ce travail.

*A Mr le Professeur Philippe GORWOOD*

Je suis très honoré que vous ayez accepté l'invitation à participer à ce jury.

*A toutes celles et ceux qui m'ont accueilli dans leurs services durant mon internat, je vous exprime ici toute ma gratitude*

Mme le Professeur Marie Christine HARDY BAYLE, Mme le Docteur Béatrice BEAUFILS, Mr le Professeur Charles Siegfried PERETTI, Mme le Professeur Marie Christine MOUREN, Mr le Docteur Patrick CHARDEAU, Mr le Docteur Jean Marie GRANDJEAN.

*A celles et ceux qui ont guidé ma réflexion durant ces années d'études*

le Dr Nadia YOUNES, le Dr Mathieu URBACH, le Dr Marion LARQUET, le Dr Gilles AMAR, le Dr Stephane MOUCHABAK, le Dr Philippe NUSS, le Dr Baudoin FORGEOT D'ARC, Mme Marion LAURENT, le Dr Richard DELORME, le Dr Julien SARDOU, le Dr Estelle GUIGNE, Mme Marie Carmel DETOURNAY, Mme Mélanie FOURE, Mme Annick BOTHOREL, le Dr Omar DAOUK, le Dr Véronique DAGENS, le Dr Christine CHANG, Mr Bruno BERTON

*A mes co internes, merci pour tout*

Tina, Antoine, Hélène, Xavière, Jeanne, Hugo, Leslie

## **LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES**

**AA** : Alcooliques Anonymes

**ACh** : Acétylcholine

**ACS** : Alcohol *Craving* Scale

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

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

**ATP** : Adénosine TriPhosphate

**ATV** : Aire Tegmentale Ventrale

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CDT** : Carbohydate Deficient Transferrin

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies (10ème révision)

**CRH** : Corticotropin-Releasing Hormone

**CIWA-Ar** : revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

**EEG** : ElectroEncéphaloGramme

**EMA** : European Medicines Agency

**FDA** : Food and Drug Administration

**GABA** : Acide gamma amino butyrique

**GAD** : Glutamate décarboxylase

**GGT** : Gamma Glutamyl Transferases

**GH** : Growth Hormone

**GHB** : acide Gamma Hydroxy-Butyrique

**GHRH** : Growth Hormone Releasing Hormone

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HTA** : Hyper Tension Artérielle

**INPES** : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**MSH** : Melanocyte Stimulating Hormone

**NIAAA** : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

**NMDA** : N-Methyl-D-Aspartate

**OCDS** : Obsessive-Compulsive Drinking Scale

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PNNS** : Plan National Nutrition et Santé

**RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

**SFA** : Société Française d'Alcoologie

**SNC** : Système Nerveux Central

**TS** : Tentative de Suicide

**TVA** : Taxe sur la Valeur Ajoutée

**VADS** : Voies AéroDigestives Supérieure

## TABLE DES MATIERES

### Première Partie

<b><u>L'ALCOOLODEPENDANCE ET LA SANTE PUBLIQUE</u></b> .....	12
1 Histoire.....	12
2 La filière alcool, un poids lourd de l'économie française.....	13
3 L'alcoolisme, quelques repères.....	14
4 Epidémiologie de l'alcoolisme en France.....	17
5 Morbidité et mortalité liées à la consommation d'alcool.....	18
<b><u>LES TRAITEMENTS ACTUELS DE L'ALCOOLO-DEPENDANCE</u></b> .....	19
1 Les traitements non médicamenteux.....	19
2 Les médicaments d'aide au maintien de l'abstinence.....	21
• l'acamprosate.....	22
• la naltrexone.....	23
3 Les médicaments à effet antabuse.....	24
4 Les autres traitements médicamenteux.....	25
<b><u>LE BACLOFENE</u></b> .....	26
1 Pharmacodynamie.....	26
2 Pharmacocinétique.....	26
3 Indications.....	27
4 Contre-indications.....	27
5 Posologie/Mode d'administration.....	27
6 Surdosage.....	29
7 Précautions d'emploi/Interactions médicamenteuses.....	29
8 Effets indésirables.....	30
9 Données sur l'utilisation du baclofène à hautes doses.....	31
<b><u>L'ACIDE GAMMA AMINO BUTYRIQUE (GABA)</u></b> .....	33
1 Quelques éléments sur le système GABA-ergique.....	33
2 Les récepteurs GABA-A et GABA-C.....	35
3 Les récepteurs GABA-B.....	35
<b><u>INFLUENCE DE L'ETHANOL SUR LES ACIDES AMINES NEUROTRANSMETTEURS</u></b> .....	37
1 Alcoolisation aigüe.....	38
2 Alcoolisation chronique.....	39
3 Le sevrage alcoolique.....	40

4 Le système GABA-ergique et le circuit de la récompense.....	41
5 Le craving .....	42
6 Mode d'action et bénéfices potentiels du baclofène.....	44
7 Autres hypothèses.....	44
<b><u>UTILISATION DU BACLOFENE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ALCOOLODEPENDANCE : EVOLUTION DES CONNAISSANCES.</u></b> .....	45
1 Le baclofène et le sevrage en alcool.....	45
2 Le baclofène et l'aide au maintien de l'abstinence chez l'homme : les premières publications.....	47
3 Utilisation du baclofène sans limitation de doses : les premiers case-reports.....	49
4 Utilisation du baclofène sans limitation de doses : les séries de patients.....	52
5 Les sondages issus des associations de patients.....	57
6 Les études contrôlées à venir.....	58
7 Les données sur la tolérance du baclofène dans le cadre de l'alcoolodépendance.....	59
<b><u>CONCLUSION.</u></b> .....	62

**Deuxième partie : Efficacité du baclofène à hautes doses dans une stratégie de réduction des risques chez les patients présentant un mésusage d'alcool. Etude rétrospective observationnelle à 6 mois sur une cohorte de 80 patients.**

<b><u>INTRODUCTION.</u></b> .....	64
<b><u>OBJECTIFS.</u></b> .....	65
1 Objectif principal.....	65
2 Objectifs secondaires.....	65
<b><u>MATERIEL ET METHODE.</u></b> .....	66
1 Type d'étude .....	66
2 Critères d'inclusion.....	66
3 Critères d'exclusion.....	66
<b><u>DEROULEMENT DE L'ETUDE.</u></b> .....	67
1 Intervenants.....	67
2 La première consultation.....	67
3 Schéma posologique.....	67
4 Dose seuil et dose de stabilisation.....	68
5 Fréquence du suivi.....	68
6 Recueil des données.....	69

7 Données manquantes.....	70
8 Les perdus de vue.....	70
9 Evaluation du craving.....	71
<b><u>CARACTERISATION DE LA POPULATION ETUDIEE</u></b> .....	71
1 Nombre de sujets inclus.....	71
2 Répartition Hommes/Femmes et âges moyens.....	71
3 Situations familiales et professionnelles à l'inclusion.....	72
4 Antécédents psychiatriques.....	73
5 Traitements médicamenteux associés à l'inclusion.....	74
6 Les addictions associées.....	75
<b><u>CARACTERISATION DE LA POPULATION ETUDIEE PAR RAPPORT A L'ALCOOL</u></b> .....	76
1 Antécédents de traitements.....	76
2 Répartition temporelle des alcoolisations.....	77
3 Dose moyenne d'alcool ingérée.....	77
4 Seuils OMS et dépendance.....	78
5 Bilans hépatiques initiaux.....	78
<b><u>ANALYSE DES RESULTATS A 3 MOIS</u></b> .....	79
1 Dose moyenne à 3 mois.....	79
2 Dose maximale à 3 mois.....	79
3 Nombre de consultations à 3 mois.....	79
4 Efficacité à 3 mois.....	80
<b><u>ANALYSE DES RESULTATS A 6 MOIS</u></b> .....	81
1 Dose moyenne à 6 mois.....	81
2 Evolution de la dose maximale à 6 mois.....	82
3 Nombre de consultations à 6 mois.....	82
4 Perdus de vue à 6 mois.....	82
5 Efficacité à 6 mois.....	83
<b><u>EVOLUTION DES PATIENTS ENTRE 3 ET 6 MOIS</u></b> .....	84
1 Devenir des patients en échec à 3 mois.....	84
2 Devenir des patients qui avaient réduit leur consommation d'au moins 50% à 3 mois (mais qui étaient toujours au dessus d'une consommation à faible risque d'après l'OMS).....	84
3 Devenir des patients qui avaient une consommation à faible risque à 3 mois (mais qui n'étaient pas abstinents).....	85
4 Devenir des patients abstinents à 3 mois.....	86

<b><u>TOLERANCE DU TRAITEMENT</u></b> .....	86
<i>1 Quelques observations sur les effets indésirables observés</i> .....	88
<i>2 Analyse des résultats</i> .....	89
<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	91
<b><u>PERSPECTIVES</u></b> .....	97
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	99
<b><i>ANNEXE 1</i></b> .....	101
<b><i>ANNEXE 2</i></b> .....	104
<b><i>ANNEXE 3</i></b> .....	105
<b><i>BIBLIOGRAPHIE</i></b> .....	106

*Ce travail est dédié à la mémoire du Professeur Olivier AMEISEN.*

# **PREMIERE PARTIE**

## L'ALCOOLODEPENDANCE ET LA SANTE PUBLIQUE

### *I Histoire*

L'éthanol provient du sucre, il est métabolisé par la levure. Sa consommation est « vieille comme le monde », on situe sa découverte à la préhistoire. Les peuples du paléolithique ont commencé à obtenir de l'hydromel et du vin à partir de la fermentation naturelle du miel, des dattes ou de la sève. La bière, issue de la fermentation de l'orge et du blé, provient du développement de l'agriculture dans l'est de la Turquie, en Mésopotamie et en Egypte. Il existe de nombreuses références à l'alcool dans les textes anciens (*La Bible, L'Iliade et l'Odyssée*) et les mythologies grecque et romaine avaient leur Dieu de la vigne et du vin (respectivement Dionysos et Bacchus). Pendant plusieurs milliers d'années, la bière et le vin étaient privilégiés par rapport à l'eau souvent contaminée et source de maladies. L'appellation « eau de vie » pour désigner l'alcool remonte au Moyen âge mais déjà en son temps Hippocrate avait jugé dangereux de boire de l'eau qui ne provenait ni de sources ni d'un puit profond. Les médecins égyptiens se servaient des boissons fermentées et de leur capacité d'auto-purification pour lutter contre les parasitoses.

Les alchimistes arabes, aux alentours de 700 après Jésus-Christ, ont mis au point le procédé de distillation (*al kohl* désigne en arabe « l'essence de base d'une matière ») (1) permettant ainsi d'obtenir des boissons aux concentrations plus élevées en éthanol (les levures produisent un éthanol concentré autour de 16% seulement). Cet usage s'est répandu en Europe après l'an 1100.

Jusqu'au 18ème siècle, la consommation d'alcool ne sera jamais perçue comme dangereuse. Au contraire même certains voient dans ces boissons des produits divins (« le sang du Christ », ce vin qui permet aux hommes de communier avec Dieu). On l'utilise comme « anesthésique », pour se donner du courage au combat (2).

Le 17ème siècle voit l'essor du commerce de l'alcool fort : en France on produit du Cognac et de l'Armagnac, dans les pays Anglo-saxons du Whisky et de la Vodka dans les pays de l'Est. Puis au 19ème siècle, de nouveaux procédés de production émergent avec la révolution industrielle, rendant l'alcool banal et bien plus abordable. On trouve à cette époque des affiches vantant les bienfaits du vin à grand renfort de statistiques et en citant Pasteur « *Le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons* » (3).

En France, une loi du 29 décembre 1897 abaisse les droits d'octroi pour les boissons dites "hygiéniques" : les communes ne sont plus autorisées à percevoir de droits d'entrée élevés pour le vin (boisson considérée comme saine à l'époque). Cette loi est défendue bec et ongles par les viticulteurs, puissamment organisés en groupe de pression auprès des parlementaires.

A peu près à la même époque, en 1849, le clinicien suédois Magnus Huss emploie pour la première fois le terme d'« alcoolisme chronique ». Il situe alors l'alcoolisme dans le champ des maladies et non plus dans celui des simples vices. Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que des mises en garde émanant des autorités concernant la consommation de boissons distillées et de vins vont apparaître en France. Les premières campagnes gouvernementales de prévention sur les dangers de l'alcool suivront. En 1978, l'alcoolisme est reconnu comme une maladie par l'OMS.

## *2 La filière alcool, un poids lourd de l'économie française*

Malgré des risques connus il a fallu beaucoup de temps pour faire valoir les dangers d'une consommation chronique d'alcool. En santé publique c'est le coût pour la société d'une maladie et de ses conséquences qui en fait une priorité pour les pouvoirs publics. Or si le coût social de la surconsommation d'alcool est élevé (évalué en 1999 à 17,6 milliards d'euro par an) (4), le poids de la filière alcool dans l'économie française est énorme. En 2000 on estimait à environ 500000 le nombre d'emplois (directs ou indirects) générés par cette filière (5). Son chiffre d'affaires total en 2007 selon l'INSEE atteignait 15,8 milliards d'euro et en 2008 les français ont dépensé 15 milliards d'euro en boissons alcoolisées (soit 1% du budget des ménages, 8,6% du budget alimentation). L'alcool contribue à la balance commerciale du pays, plus de 30% de son chiffre d'affaires est réalisé à l'export (source :INSEE), nous sommes notamment le premier producteur et exportateur mondial de vins (source :Viniflhor). Sans compter la TVA, la vente de boissons alcoolisées rapporte 2,5 milliards d'euro par an sous forme de taxes (80% proviennent des spiritueux) à l'Etat français. Il faut ajouter que malgré une consommation orientée à la baisse ces dernières années, l'augmentation des prix de l'alcool a permis de maintenir le chiffre d'affaires global de la filière.

Il s'agit en outre d'une filière qui sait s'organiser pour défendre ses droits notamment la filière viticole. Parmi ses actions récentes on retrouve le report du projet de hausse de la fiscalité sur le vin en 2003, la remise par des parlementaires au premier ministre du « Livre blanc sur la place du vin dans la société » en 2004, l'adoption d'un amendement de la loi Evin (réclamé et co-rédigé par la

filière viticole) dans le cadre de la loi sur les territoires ruraux en février 2005, des manifestations à l'automne 2004 en réaction à une campagne de prévention de l'INPES mettant en garde contre une consommation même modérée de vin.

Entre des professionnels qui luttent pour maintenir la pérennité de leurs ressources, qui participent grandement à l'effort fiscal national, qui représentent un « savoir faire » français qui s'exporte et qui contribue à l'image de marque de leur pays et une maladie chronique deuxième cause de mortalité en France, il n'est pas toujours facile pour les autorités publiques de poser un arbitrage éclairé. Néanmoins depuis un demi siècle la connaissance et la reconnaissance de l'alcoolisme ont progressé et de multiples actions de santé publiques se sont mises en place pour tenter de prévenir, soigner et accompagner les dégâts causés par l'alcool.

### *3 L'alcoolisme, quelques repères*

Le psychiatre français Pierre Fouquet, fondateur de la Société Française d'Alcoologie (SFA), définissait dans les années cinquante l'alcoolisme en ces termes : « *Est alcoolique tout individu qui a perdu la liberté de s'abstenir de consommer de l'alcool* ». Sa classification des alcoolismes a longtemps fait référence, il classait alors les buveurs en trois catégories (alcoolite, alcoolose et somalcoolose) en fonction du type de boissons, de l'âge de début et de la durée de l'intoxication, de la tolérance, des antécédents psychiques personnels et familiaux. Il décrivait pour chacune des 3 catégories une répartition hommes/femmes ainsi qu'une évolution des troubles.

Dans ses recommandations de 2003, la SFA s'attache à définir un continuum dans la consommation d'alcool allant du non usage à l'usage avec dépendance :

- *Le non usage* : absence de consommation d'alcool qu'il soit primaire ou secondaire (abstinence)
- *L'usage* : également appelé « usage simple » ou « usage sans risques », il peut être sans risques s'il reste modéré. Dans notre pays il fait partie des rites sociaux, la SFA précise que *l'usage* peut être expérimental, régulier ou occasionnel

- *Les usages à risques* : cette catégorie concerne les consommations susceptibles d'entraîner à plus ou moins long terme des dommages. Ces dommages sont ceux susceptibles d'être causés à moyen/long terme par le maintien dans le temps d'une consommation supérieure aux critères de l'OMS (voir plus bas). Il faut y ajouter les risques immédiats pouvant être liés à des situations critiques (la conduite d'un véhicule, d'une machine dangereuse, l'occupation d'un poste de sécurité ou qui requiert une attention et une vigilance particulières) ou à des risques individuels (absorption rapide et/ou associée à d'autres produits, la présence d'une pathologie organique ou psychiatrique surtout si celles ci impliquent la prise d'un traitement médicamenteux, en cas de modification de la tolérance du consommateur en raison de son âge, de son poids, de son état psychologique, des médicaments associés, dans des situations physiologiques particulières comme la grossesse, les états de fatigue...)
- *L'usage nocif* : se caractérise par la concrétisation des dommages, qu'ils soient physiques ou psychiques, liés à la répétition des consommation à risques et par l'absence des critères de l'alcool-dépendance
- *L'usage avec dépendance* : concerne toutes les conduite d'alcoolisation caractérisée par une perte de la maîtrise de sa consommation par le sujet. Il s'accompagne en général d'une tolérance à l'alcool et de signes de sevrage. Il n'est donc pas question ici d'un seuil de consommation ou de l'existence de dommages induits

Les catégories *usage à risques*, *usage nocif* et *usage avec dépendance* constituent ce qu'on peut appeler *les mésusages d'alcool*. Dans le DSM-V, qui paraîtra en mai 2013, le terme *mésusage d'alcool* ( alcohol-use disorder) devrait remplacer les actuels *abus* et *dépendance*. Cela a un impact important sur la prise en charge des patients souffrant d'alcoolisme chronique puisque l'on va passer d'une approche catégorielle à une approche dimensionnelle probablement plus proche de la réalité des patients : un patient ayant à un moment donné un usage nocif d'alcool peut revenir à un usage simple. En revanche selon la SFA, l'usage avec dépendance ne permet pas de revenir à un usage simple.

L'OMS a également classé les consommations par niveaux de risques (6):

- Risque léger : moins de 4 verres par jour pour un homme, 2 pour une femme
- Risque modéré : entre 4 et 6 verres par jour pour un homme, entre 2 et 4 pour une femme
- Risque élevé : entre 6 et 10 verres par jour pour un homme, entre 4 et 6 verres pour une femme
- Risque très élevé : plus de 10 verres par jour pour un homme, plus de 6 verres pour une femme.

*NB : 1 verre standard équivaut à 10g d'alcool pur*

Les objectifs fixés par l'organisation (et repris par l'EMA) sont l'abstinence totale et quand celle-ci n'est pas envisageable, une stratégie de réduction des risques en essayant d'accompagner le patient vers les catégories à risque léger ou modéré. Le fait de décrire une catégorie « à faible risque » ne doit pas être pris comme un encouragement à la consommation.

Aux Etats Unis, les recommandations de la NIAAA sont : pas plus de 4 verres en 1 jour et pas plus de 14 verres sur 1 semaine pour un homme, pas plus de 3 verres en un jour et de 7 en une semaine pour une femme. Ces recommandations sont celles qui sont le plus souvent utilisées dans la littérature scientifique pour définir le seuil d'une consommation sans risque.

En France, le Plan National Nutrition et Santé pour la période 2011-2015 (7) donne les repères individuels de consommation suivants: pas plus de 3 verres par jour pour un homme, pas plus de 2 pour une femme. En outre il est recommandé de ne jamais dépasser 4 verres en une seule occasion et de ne pas boire du tout d'alcool au moins une journée par semaine.

Il est essentiel aussi bien pour les soignants que pour la population générale de pouvoir disposer de repères pour évaluer la consommation d'alcool. Les trois « piliers diagnostiques » que sont la tolérance, les signes de sevrage et la perte de contrôle restent toujours d'actualité et on les retrouve en substance dans les grandes classifications des maladies comme la CIM-10 ou le DSM. Cependant, plus les connaissances avancent en alcoologie moins l'idée qu'un groupe homogène de patients alcoolo-dépendants existerait fait l'unanimité. De plus en plus de travaux essaient donc de faire évoluer la typologie de l'alcoolo-dépendance en tentant de dégager des sous groupes afin de pouvoir apporter des réponses spécifiques sur le plan psychothérapeutique et médicamenteux.

Citons notamment la typologie de l'alcoolisme de Lesch qui relie l'étiologie et le développement de l'alcoolisme à des anomalies spécifiques de neurotransmetteurs tout en formulant des hypothèses thérapeutiques adaptées à chaque sous type (*Annexe 1*).

#### *4 Epidémiologie de l'alcoolisme en France*

D'après l'INSEE la consommation d'alcool en France est passée de 26 litres d'alcool pur par personne de plus de 15 ans en 1960 à 12,7 litres en 2005 (8). Il existe une diminution assez nette de sa consommation depuis plusieurs décennies mais l'alcool reste la substance psycho-active la plus consommée dans notre pays. Dans « *L'Atlas régional des consommations d'alcool* » (9) en 2005, un chiffre est particulièrement parlant : seuls 8,4% des personnes âgées de 12 à 75 ans déclarent n'avoir jamais bu de boissons alcoolisées. Dans cette même tranche d'âge, 13,7% déclarent avoir bu quotidiennement sur l'année écoulée, 32,7% une fois par semaine et 32,4% une fois par mois. Les principaux facteurs associés à la consommation d'alcool sont l'âge (la prévalence augmente avec l'âge, surtout chez les hommes : au dessus de 55 ans le mode de consommation majoritaire chez les hommes est la consommation quotidienne) et le sexe (les hommes sont environ deux fois plus nombreux que les femmes à consommer de l'alcool plusieurs fois par semaine et trois fois plus nombreux à en consommer quotidiennement). Toujours d'après cette même source, la consommation quotidienne des français a diminué entre 2000 et 2005 mais les niveaux n'ont que très peu baissé et les consommations problématiques restent stables.

Si la consommation quotidienne globale est à la baisse, cette baisse n'est pas homogène : certaines catégories de population ont moins profité de cette évolution, c'est le cas des chômeurs et des ouvriers .

Les consommations mondiale et européenne ont suivi la même évolution, il existe des exceptions comme celle de l'Irlande (la consommation a doublé depuis les années 80) et la République Tchèque. La France est au 5ème rang européen pour la consommation de boissons alcoolisées, la boisson la plus consommée par les Français est le vin devant les alcools forts et la bière.

En ce qui concerne les adolescents, l'évolution est différente sur la même période : la consommation est globalement stable mais il existe des éléments d'inquiétude . En effet, les expérimentations sont en baisse alors que le niveau des ivresses et notamment celui des ivresses régulières a crû. L'âge moyen de la première ivresse est 15 ans pour les garçons et 15,4 ans pour les filles. A 17 ans, 75%

des filles et 82% des garçons déclarent avoir consommé des boissons alcoolisées au moins une fois le mois précédent.

### *5 Morbidité et mortalité liées à la consommation d'alcool*

L'alcool est la troisième cause de mortalité en France derrière les maladies cardiovasculaires et les cancers (dont une bonne partie est liée à l'alcool et/ou au tabac). C'est la deuxième cause de mortalité évitable (derrière le tabac) et la première cause de mort prématurée (un décès sur deux intervient avant 65 ans). On l'estime responsable d'environ 40000 décès par an en France soit 7% de l'ensemble des décès (14% chez l'homme, 20 à 25% chez l'homme entre 45 et 64 ans) (10).

Il serait très long et quasiment impossible de lister toutes les complications somatiques liées à l'alcool car en réalité l'alcool exerce une toxicité sur tous les organes du corps. A cela il faut ajouter les dégâts psycho sociaux et le risque accidentel.

Pour mémoire, le PNNS (7) rappelle qu'en 2006 la cirrhose alcoolique du foie, la psychose alcoolique et les cancers des voies aérodigestives supérieures (les 3 principales causes de mortalité liée à l'alcool) ont été responsables de 19400 décès.

Le risque de développer une maladie liée à l'alcool croît avec l'âge, pour de nombreuses maladies on constate une courbe exponentielle avec un risque faible au début, une augmentation lente de ce risque puis une augmentation très forte dans les hauts niveaux de consommation. Les jeunes adultes présentent donc une mortalité liée à l'alcool relativement faible. Elle concerne alors essentiellement les morts violentes (accidents de la voie publique, suicides, violences) dont l'incidence est fortement augmentée par la consommation d'alcool même pour des faibles doses.

La mortalité alcoolique est la plus élevée pour la tranche d'âge 45-65 ans. Les hommes meurent 4 fois plus de l'alcool que les femmes à âge égal. Cette mortalité est plus faible chez les hommes mariés que chez les hommes célibataires, veufs ou divorcés. La catégorie sociale a une influence sur le niveau de mortalité : les ouvriers et les employés meurent plus de cirrhose et de cancers des VADS que les cadres et professions libérales.

La morbidité alcoolique est plus difficile à évaluer, selon certaines études 25 à 30% des hospitalisations chez les hommes sont en rapport avec une complication liée à l'alcool. La

prévalence en médecine générale des patients ayant une consommation à risque est de l'ordre de 10% et 6% seraient dépendants.

Les chiffres et les pourcentages fournis ci dessus suffisent à mesurer le poids d'une maladie comme l'alcoolisme chronique. Toutefois pour avoir une vision exhaustive des complications liées à l'alcool, chacun pourra consulter les rapport de l'INSERM de 2001 « *Alcool-Effets sur la santé* » (11) et 2005 « *Alcool- Dommages sociaux, abus et dépendance* » (12). Afin de lutter contre ce fléau, il existe aujourd'hui une offre de soins étoffée, malheureusement l'efficacité des traitements à disposition laisse souvent à désirer.

### **LES TRAITEMENTS ACTUELS DE L'ALCOOLO-DEPENDANCE**

L'étude présentée dans cette thèse se propose d'évaluer l'efficacité du baclofène à amener des patients présentant un mésusage de l'alcool vers au moins une réduction des risques voire vers l'abstinence. Aussi dans les lignes qui vont suivre nous nous concentrerons uniquement sur les traitements déjà évalués dans l'obtention et le maintien de l'abstinence. Nous ne parlerons pas du traitement du sevrage alcoolique ni de la prise en charge des alcoolisations aiguës.

#### *1 Les traitements non médicamenteux*

Dans la conférence de consensus de 2001 intitulée « *Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolo-dépendant après un sevrage* » (13), la Haute Autorité de Santé a émis plusieurs recommandations, résumées ci après, pour favoriser le maintien de l'abstinence chez des patients sevrés de l'alcool.

Parmi les aides non médicamenteuses évaluées on retrouve :

- *Le soutien psychologique* : peu d'études ont évalué l'impact du soutien psychologique dans l'alcoolo-dépendance, cependant le soutien psychologique (à travers l'écoute, la relation d'entraide, le renforcement positif, la re-narcissisation du patient et la psychothérapie de soutien) est le fondement même de la prise en charge du patient alcoolo-dépendant.
- *La psychanalyse et les psychothérapies d'inspiration analytique* : la dépendance alcoolique n'est pas une indication d'effectuer une cure psychanalytique, cependant les comorbidités

psychiatriques du patient peuvent l'amener à bénéficier d'un tel traitement durant son parcours de soins. La technique de la cure-type est souvent impraticable dans l'alcoolodépendance, c'est pourquoi elle est souvent réaménagée en *psychothérapie d'inspiration analytique* où le thérapeute sera plus en avant afin de faciliter l'alliance thérapeutique. L'HAS ne recommande toutefois pas ces outils, rappelant leur absence d'évaluation.

- *Les thérapies cognitives et comportementales* : plusieurs programmes orientés vers l'abstinence ont fait l'objet d'études contrôlées. Parmi ces programmes on peut citer :
  - les entretiens motivationnels qui cherchent à renforcer la motivation tout au long de la prise en charge.
  - l'entraînement aux stratégies de *coping* selon trois composantes : entraînement à la prévention de la rechute, aux compétences sociales et gestion des émotions négatives. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette méthode sur la diminution de l'intensité et de la durée des rechutes. L'approche comportementale semble plus efficace que l'approche cognitive dans un premier temps.
  - l'exposition au stimulus avec ou sans entraînement à la gestion de l'envie de boire.
  - le renforcement communautaire : l'objectif est double, éliminer les renforcements positifs de l'alcool et augmenter ceux de l'abstinence.
  - le renforcement de l'abstinence avec renfort systématique du comportement désiré et suppression des comportements non désirés.

Il est essentiel d'effectuer avec tout patient un travail sur ses motivations, le modèle le plus utilisé est celui de Prochaska (*Annexe 2*)

- *Les groupes de parole et les autres thérapies de groupe* : Il s'agit d'une catégorie hétérogène et il peut parfois y avoir une confusion entre les thérapies de groupe (où un thérapeute est présent) et les groupes thérapeutiques ou les mouvements d'entraide. Leur validation scientifique n'est pas établie mais il existe un certain consensus au niveau professionnel pour reconnaître leur intérêt thérapeutique. De fait la plupart des structures de soins et des mouvements d'entraide les proposent et encouragent les patients à y participer. Elles présentent en général un certains nombres de règles communes de fonctionnement comme le secret et l'assiduité par exemple (l'abstinence est parfois requise).

- *Les ateliers thérapeutiques*: Il existe là aussi des approches très diverses (activités corporelles, ergothérapie, activités cognitives etc...) et très peu évaluées. Malgré tout l'HAS recommande ce type de prise en charge si les ateliers sont intégrés dans une dynamique de soins et animés par des professionnels.
- *Les moyens socio-éducatifs* : La prise en charge sociale du sujet alcoolo-dépendant sevré est validée par plusieurs études. L'objectif est la reprise progressive du contrôle de sa propre situation et de ses responsabilités par le patient.
- *Les mouvements d'entraide* : De nombreuses études soulignent leur efficacité dans le maintien durable de l'abstinence. Ces mouvements peuvent intervenir à toutes les étapes de la prise en charge et permettent aux patients sevrés depuis longtemps de partager leur expérience avec d'autres membres. Il existe parfois un système de parrainage d'un nouveau membre par un ancien buveur du mouvement. Le plus connu de ces mouvements d'entraide est le mouvement des Alcooliques Anonymes (les « AA »), présent dans de nombreux pays. Leur programme de rétablissement est fondé sur le principe des 12 étapes (*Annexe 3*) que les membres sont encouragés à observer et à essayer de mettre en pratique dans leur vie quotidienne afin d'accéder à un nouveau modèle de vie basé sur une abstinence durable et épanouissante. L'HAS recommande de proposer au patient de rencontrer (volontairement) un mouvement d'entraide tout en mettant en garde contre le risque de dérive sectaire. En effet ces mouvements possèdent souvent une sensibilité religieuse ou idéologique qui doit être facilement identifiable par tous (patients et professionnels). Leur ouverture aux professionnels doit être encouragée.
- Citons également *l'accompagnement de l'entourage* (notamment des enfants), *les thérapies conjugales ou familiales* si nécessaire et une amélioration de *la prise en charge de l'alcoolo-dépendance en milieu carcéral*.

## *2 Les médicaments d'aide au maintien de l'abstinence:*

Il existe à ce jour seulement deux molécules qui ont reçu l'AMM pour l'indication de l'aide au maintien de l'abstinence : l'acamprosate (Aotal®) et la naltrexone (Revia®).

- *L'acamprosate* (Aotal®) : Molécule de synthèse dont la structure chimique est proche de celle de la taurine, l'acamprosate est donc un agoniste du GABA (acide gamma aminobutyrique) qui va se fixer sur les récepteurs GABA-A. Comme nous le verrons plus loin, le système GABA-ergique est connu pour jouer un rôle majeur dans l'état d'hyperexcitabilité cérébrale que l'on observe de manière prolongée après un sevrage en alcool. Cet état d'hyperexcitabilité est une des cibles des effets thérapeutiques de l'acamprosate.

Depuis sa mise sur le marché (première AMM en 1987 en France), il y a eu de nombreuses études (financées par l'industrie pharmaceutique et indépendantes) pour évaluer l'efficacité de l'acamprosate dans le traitement de l'alcool-dépendance. Il y a eu également plusieurs revues de ces études. La plus récente d'entre elles, établie par la collection Cochrane (14) en 2011, a passé en revue 24 essais contrôlés randomisés regroupant au total 6915 patients. Les résultats sont en conformité avec ceux trouvés par les précédentes revues, à savoir que l'on observe un bénéfice thérapeutique de l'acamprosate dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcooliques sevrés. Les patients sous acamprosate ont un risque de boire à nouveau diminué à 86% du risque de boire à nouveau des patients sous placebo. Chez les patients alcool-dépendants, l'acamprosate permet de prévenir la rechute chez un patient sur neuf. De plus les patients sous acamprosate ont un nombre de jours cumulés d'abstinence supérieur au placebo. Les auteurs nuancent cette efficacité : les effets mesurés reflètent davantage un bénéfice de l'acamprosate en complément d'une prise en charge psychosociale qu'un bénéfice comparé au placebo et il n'y a pas de différence significative avec le placebo pour le taux de GGT et le retour à une consommation abusive d'alcool. Malgré ces nuances, cette revue a permis à l'acamprosate de voir son AMM reconduite par l'HAS en janvier 2012 (15), rappelant que cette molécule possède un rapport efficacité/effets secondaires moyen.

Deux autres données reviennent de manière constante dans la littérature : la bonne tolérance de l'acamprosate et son absence d'effet sur *le craving*. En revanche il semble y avoir un intérêt à prescrire cette molécule dès le début du sevrage à visée neuro-protectrice (16), l'acamprosate permet de diminuer les niveaux intra-cérébraux élevés de glutamate liés au sevrage. Cette libération excessive de glutamate au moment du sevrage et son métabolisme entraînent une neuro-toxicité importante.

La posologie est de 2g par jour répartis en 3 prises de 2 comprimés de 333 mg (pour un poids supérieur à 60 kg, pour un poids inférieur à 60 kg, 4 comprimés répartis en 2 prises). La tolérance de l'acamprosate est relativement bonne, l'effet indésirable principal est l'apparition d'une diarrhée qui répond bien au traitement symptomatique. Cet effet est dose

dépendant. L'acamprosate possède une élimination urinaire sans métabolisation hépatique, il peut donc être utilisé sans risque chez des patients présentant une insuffisance hépatique (en revanche une surveillance particulière est requise chez l'insuffisant rénal). Il n'interagit pas avec l'alcool (17). La durée de traitement recommandée par l'AMM est d'un an.

- *La naltrexone* (Revia®) : Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs opioïdes qui agit en bloquant les effets euphorisants entraînés par l'activation de ces mêmes récepteurs via le circuit de la récompense. La réduction de l'activité de ces récepteurs diminue l'envie irrésistible de boire.

La dernière revue de la littérature pour ce traitement s'appuie également sur la base de donnée Cochrane, elle est parue en 2010 (18) et reprenait les résultats de 50 essais contrôlés randomisés (7793 patients). Il a été montré que la naltrexone réduisait le risque de retour à des consommations abusives (en général plus de 5 verres par jour pour un homme et plus de 4 verres par jour pour une femme) à 83% du risque du placebo, diminuait le nombre de jours avec alcoolisation de 4% et diminuait le nombre de jours avec consommation abusive de 3% (en moyenne le traitement permet d'économiser un jour par mois de consommation abusive par rapport au placebo). Dans une population d'alcoolodépendants, la naltrexone permet d'éviter à un patient sur neuf de retourner à des consommations abusives. Comme pour l'acamprosate, les auteurs envisagent le bénéfice d'un traitement par naltrexone comme un complément aux bénéfices d'une prise en charge psychosociale et non en comparaison directe au placebo.

Les effets secondaires sont modérés et transitoires, les plus fréquents sont les nausées, les céphalées, une dysphorie, l'asthénie et des douleurs abdominales diffuses. Il existe un risque d'hépatotoxicité, augmenté en cas de traitement concomitant par AINS. En raison de son action sur les récepteurs opioïdes, la naltrexone peut entraîner des syndromes de sevrage chez les patients qui présentent une addiction associée aux opiacés, de plus elle est contre indiquée pour les patients qui suivent un traitement analgésique avec un dérivé morphinique (17). La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour (50 mg), l'AMM recommande 3 mois de traitement.

A ce jour, ces deux traitements ont fait preuve d'une efficacité modérée à long terme, mais supérieure au placebo, dans l'aide au maintien de l'abstinence. Devant l'absence d'autres molécules efficaces dans le maintien de l'abstinence, l'HAS recommande toujours leur utilisation. Toutefois, cette même autorité précise, toujours dans la conférence de consensus de 2001 (13), que ces

traitements médicamenteux doivent intervenir en complément de la prise en charge psychosociale. De plus l'HAS rappelle la nécessité de mettre en place des essais contrôlés pour « *l'analyse de l'abstinence à moyen et long terme, de la comparaison de l'efficacité et de la tolérance des différents produits, de la place respective de chaque produit selon la typologie des patients et des co-morbidités, de la tolérance et de l'efficacité des bithérapies associant par exemple l'acamprosate et la naltrexone, de nouvelles molécules* ». Il est à noter que lors de l'avis de la commission de transparence de janvier 2012 sur l'acamprosate, l'HAS rappelle qu'il y a eu à ce jour 3 études cliniques comparant l'acamprosate à la naltrexone (dont l'étude COMBINE parue en 2008 (19)) et qu'il n'existe aucune différence d'efficacité clinique sur le risque de rechute et sur la durée cumulée d'abstinence.

### *3 Les médicaments à effet antabuse*

- *Le disulfirame (Esperal®)* : Il s'agit d'un traitement prescrit depuis les années 1950 à des patients abstinents et motivés dans le but de les aider à résister à la tentation de l'alcool. L'indication thérapeutique pour laquelle le disulfirame a reçu l'AMM est celle d'un traitement adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance, pas celle du maintien de l'abstinence. Dans l'avis de la commission de transparence de l'HAS pour le renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables en janvier 2012 (20), il est rappelé qu'il s'agit d'un médicament de seconde intention chez des patients présentant une alcoolodépendance modérée à sévère, sevrés. Il doit être prescrit en association à une prise en charge psychologique lorsque la naltrexone et l'acamprosate ne sont pas appropriés ou à la demande du patient.

Celui ci doit être prévenu des effets secondaires et des risques liés à l'utilisation de ce traitement. En effet son efficacité repose sur la capacité du disulfirame à inhiber l'aldéhyde déshydrogénase et à favoriser ainsi l'accumulation d'acétaldéhyde dans le sang du patient en cas de consommation d'alcool provoquant une série d'effets indésirables (« effet antabuse ») tels que : une sensation de chaleur, des céphalées, un érythème cutané, des nausées, des vomissements, une hypotension et des symptômes anxieux. Mais il existe aussi des effets indésirables graves (douleur thoracique, hépatopathie, dépression respiratoire, arythmie cardiaque ou infarctus, neuropathies périphériques, hépatites médicamenteuses) qui nécessite de délivrer une information éclairée au patient. Il est à réserver aux patients avec un bon niveau éducationnel, motivés et peu impulsifs. La réaction aversive déclenchée par l'association alcool/disulfirame est censée déconditionner le patient alcoolique et renforcer

sa motivation à l'abstinence.

#### 4 Les autres traitements médicamenteux :

Comme nous venons de le voir, il n'existe que 3 molécules autorisées dans l'indication de l'aide au maintien de l'abstinence et dans la prévention de la rechute, dont une est autorisée en seconde ligne. Ce n'est pas une spécificité française puisque la FDA aux Etats Unis donne les mêmes autorisation. De nombreuses molécules, commercialisées ou non, sont en revanche à l'essai. Parmi elles, citons par exemple des traitements agissant sur :

- *Le système serotoninergique* : la buspirone, l'ondansetron (Zophren®), la mirtazapine (Norset®), la sertraline (Zoloft®) essayée en association avec la naltrexone.
- *Le système noradrénergique* : l'imipramine (Tofranil®)
- *Le système dopaminergique* : le tiapride (Tiapridal®), le lisuride (Arolac®)
- *Le système GABA-ergique* : le baclofène (Lioresal®), le GHB (interdit en France)
- *Le système opioïdergique* : le nalméfène (Selincro®). Cette nouvelle molécule vient d'obtenir en 2013 une AMM au niveau européen dans l'indication de l'aide au maintien de l'abstinence. Son mode d'action ressemble à celui de la naltrexone avec durée d'action prolongée. Les études disponibles montrent soit une efficacité sur la réduction de la consommation par rapport au placebo (21), soit aucune différence (22). Enfin, cette molécule est présentée comme une aide pour aider les très gros buveurs à réduire leur consommation (sans viser nécessairement l'abstinence). Dans cette indication, une prise « à la demande » est préconisée. Les études ayant permis d'obtenir l'AMM ont été dessinées sur le modèle d'une étude de 2007 (23) dans laquelle les patients devaient prendre leur traitement (nalméfène 10 à 40 mg ou placebo) quand ils ressentaient une envie de boire imminente. Les résultats sont significativement positifs par rapport au placebo mais l'effet est très modeste (le nombre moyen de jours de forte consommation par mois variait de 8,6 à 9,3 sous nalméfène (15,5 avant inclusion), de 10,6 à 12 sous placebo(16,2 avant inclusion)).

D'autres familles de traitements ont été essayées également comme les régulateurs de l'humeur (le lithium) ou les antiépileptiques (le topiramate).

Au final, l'arsenal médicamenteux à disposition pour traiter les patients souffrant d'alcoolodépendance est très limité : seules deux molécules sont indiquées en première intention et leurs bénéfices thérapeutiques comparés à ceux du placebo, s'ils sont avérés restent modestes. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de l'alcoolisme chronique et les mesures non médicamenteuses sont un pilier de la prise en charge. Nous comprenons mieux les mécanismes de l'alcoolodépendance et plus le niveau de compréhension augmente plus les cibles thérapeutiques potentielles sont nombreuses. Cela explique le nombre croissant de molécules à l'essai. Pour toutes ces nouvelles pistes, les résultats sont contrastés et il semble de plus en plus certains qu'il existe des sous groupes de patients alcoolodépendants et que chacun de ces sous groupes possède un profil particulier de réponse aux traitements. Les travaux de Lesch (24) sur ce sujet sont particulièrement intéressants mais ils n'ont pas encore de débouchés cliniques validés. Parmi les molécules, autorisées et non autorisées, le baclofène est la plus prometteuse, c'est celle pour laquelle il existe le plus de données répliquées dans la littérature quand à son efficacité.

## **LE BACLOFENE**

Sauf si indiqué, toutes les informations ci dessous sont extraites de la fiche Vidal du Lioresal® (25).

### *1 Pharmacodynamie*

Le baclofène est un analogue structural du GABA. Il possède une action anti-spastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et poly-synaptiques par stimulation des récepteurs GABA-B de la moelle épinière. Il possède en outre un effet anti-nociceptif.

### *2 Pharmacocinétique*

Le baclofène est complètement absorbé dans le tube digestif. Le pic plasmatique se situe entre 30 min et 1h30 après l'administration orale (pour des doses uniques de 10, 20 et 30 mg). La demi vie plasmatique elle est de 3 à 4 heures.

La distribution du baclofène est large, il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Au niveau du liquide céphalo-rachidien, les concentrations sont environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma, le baclofène est donc faiblement disponible au niveau cérébral.

Il est faiblement métabolisé, son métabolite principal (l'acide béta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique) est inactif.

L'élimination se fait principalement par voie rénale : après 72h 75% de la dose sont excrétés par les reins (dont 5% sous forme de métabolites). Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

### *3 Indications*

Le laboratoire Novartis qui commercialise le Lioresal® (baclofène) a reçu l'AMM pour les indications suivantes :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
- Contractures spastiques d'origine cérébrale

### *4 Contre-indications*

Les seules contre-indications absolues au baclofène sont l'âge (inférieur à 6 ans), l'hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients, l'hypersensibilité ou intolérance au gluten (en raison de la présence d'amidon de blé). Le baclofène ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni pendant l'allaitement (contre-indications relatives).

### *5 Posologie/Mode d'administration*

Le baclofène existe sous deux formes : en comprimés de 10 mg pour la voie per os et en solution injectable pour la voie intra-thécale.

La posologie maximale per os en ambulatoire est de 75 mg par jour, en milieu hospitalier on peut monter jusqu'à des posologies de 100 à 120 mg par jour. La voie intra-thécale est réservée aux atteintes sévères, ayant déjà résistées au traitement par voie orale.

L'emploi du baclofène par voie intra-thécale est très encadré (26), en effet il existe une sensibilité interindividuelle très variable pour le baclofène et la posologie optimale varie pour chaque patient. Il est recommandé d'initier ce traitement en milieu hospitalier, par un praticien expérimenté ayant à sa disposition des moyens de réanimation immédiatement accessibles et dans des conditions d'asepsie rigoureuses. En général l'administration chronique se fait par l'intermédiaire d'une pompe implantable.

Le traitement est initié en 3 phases :

- La phase de sélection : une dose bolus « test » est délivrée au patient.
- La phase de détermination de la dose : selon un protocole, à partir de la réponse du patient à la première dose test. La posologie quotidienne est augmentée progressivement de 10 à 30% pour les spasticité d'origine médullaire, de 5 à 15% pour les spasticités secondaires à une infirmité motrice d'origine cérébrale.
- La phase d'entretien : la dose d'entretien est la dose minimale permettant d'obtenir le tonus musculaire le plus proche possible de la normale, de réduire au maximum la fréquence et la sévérité des spasmes tout en préservant le patient d'effets indésirables intolérables.

Ce mode d'emploi en 3 phases permet d'éviter au maximum la survenue d'effets secondaires graves pouvant aller jusqu'au coma avec la voie intra-thécale.

Per os, si les effets secondaires sont moins graves, il est également recommandé d'introduire progressivement le traitement afin de réduire les effets indésirables et améliorer la tolérance. Chez l'adulte on commencera à 15 mg par jour, répartis en 2 à 3 prises et on augmentera la dose de 15 mg tous les 3 à 4 jours. Ce schéma est à adapter en fonction de la tolérance de chacun, chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal on choisit en général une dose initiale plus faible et une augmentation plus progressive.

## *6 Surdosage*

Les principaux signes cliniques d'un surdosage en baclofène sont les suivants : troubles de la conscience (jusqu'au coma) et hypotonie musculaire avec atteinte possible des muscles respiratoires. Peuvent être également observés : confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsions, perturbations de l'EEG (tracé de type « bouffées suppressives » et ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du baclofène (il n'y a pas d'antagoniste GABA-B disponible dans la pharmacopée). La conduite à suivre impose donc d'arrêter le traitement et de transférer le patient en milieu hospitalier où un traitement symptomatique des complications (mesures de réanimation, anti-convulsivants, nettoyage gastrique si possible, hémodialyse) sera délivré.

## *7 Précautions d'emploi/Interactions médicamenteuses*

Comme pour tout traitement, la balance bénéfices/risques doit toujours être évaluée. Dans le cas du baclofène cela est tout particulièrement vrai chez des patients multi-déficients, en insuffisance rénale terminale ou aux antécédents d'AVC graves, en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels que la somnolence ou des états de léthargie. De même il est déconseillé d'utiliser ce traitement chez des patients souffrant de porphyrie, par extrapolation de données animales.

Chez des patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires, une surveillance des fonctions respiratoires et cardiovasculaires est nécessaire. En cas de co-prescription avec des médicaments ayant également un effet dépresseur du SNC, le risque de dépression respiratoire est augmenté.

Enfin, parmi les mises en garde, il est recommandé de ne pas interrompre brutalement le traitement. Des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions, voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement.

Il existe également des précautions dans l'emploi de ce traitement à respecter : l'utilisation doit être prudente chez des patients insuffisants hépatiques ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression,

d'insuffisance respiratoire, d'affection vasculaire cérébrale.

En cas d'insuffisance rénale terminale son administration est possible uniquement si les risques sont inférieurs aux bénéfices. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et il convient d'effectuer un dosage quotidien du traitement afin de prévenir les risques de toxicité et de surdosage. Ces précautions sont à appliquer également si le Lioresal® est associé à des traitements pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Les patients épileptiques doivent poursuivre leur traitement antiépileptique en raison d'un abaissement possible du seuil épileptogène par le baclofène.

En cas d'hypertonie sphinctérienne pré-existante une rétention aigüe d'urine est possible sous baclofène.

En cas d'affections hépatiques ou de diabètes, des contrôles réguliers de la glycémie, des transaminases et des phosphatases alcalines sont nécessaires.

La co-prescription du baclofène avec les médicaments suivants nécessite des précautions :

- Anti-hypertenseurs : majoration de l'effet anti-hypertenseur, la tension artérielle doit donc être rigoureusement contrôlée.
- Antidépresseur imipraminiques : risque de l'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques H1 sédatifs, anti-hypertenseurs centraux, antidépresseurs sédatifs. La majoration du risque d'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules.

### *8 Effets indésirables*

Toujours d'après le Vidal, les effets indésirables liés à l'emploi du baclofène per os (et donc pour des posologies inférieures à 120 mg/jour) surviennent très souvent en début de traitement, lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou de l'utilisation de doses trop élevées. Ces effets sont en

général transitoires et leur tolérance peut être améliorée en diminuant la posologie. Il est très rare que les effets indésirables imposent un arrêt du traitement.

Les effets secondaires connus sont classés ci-dessous par fréquence d'apparition :

- Très fréquents (supérieur à 1/10): Sédation, somnolence (surtout en début de traitement), asthénie, nausées
- Fréquents (supérieur à 1/100 et inférieur à 1/10): dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnies, états euphoriques, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, hypotension, vomissements, constipation, diarrhées, hyperhidrose, éruption cutanée, aggravation d'une dysurie pré-existante.
- Rares (supérieur à 1/10000 et inférieur à 1/1000) : paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, accouphènes, hypotonie musculaire, bradycardie, douleur abdominale, anorexie, fonction hépatique anormale (augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines).
- Très rares (inférieur à 1/10000) : hypothermie dose dépendante.

#### *9 Données sur l'utilisation du baclofène à hautes doses :*

La question des effets indésirables et de la tolérance du traitement est au cœur des discussions parfois animées qui concernent la prescription du baclofène par voie orale à hautes doses dans le cadre du traitement de l'alcool-dépendance. Les interrogations se cristallisent en général autour de deux axes : la tolérance immédiate à de fortes doses de baclofène et la tolérance d'un traitement à doses élevées au long cours chez une population à risque (comorbidités psychiatriques et/ou somatiques). Or, même si l'emploi du baclofène à des posologies supérieures à 120 mg par jour n'est pas autorisée, il existe déjà de nombreuses données qui permettent d'apporter des éléments de réponse à ces deux questions.

En effet, depuis 2011 la prescription du baclofène dans le cadre des addictions, c'est à dire hors AMM, fait l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance mis en place par l'AFSSAPS

(devenu ANSM depuis 2012). Un premier bilan annuel a été réalisé et publié au cours de l'année 2012 (27). Même s'il y a une sous-notification importante des effets indésirables (entre 0,14% et 0,3% contre 5% à 10% de notifications généralement), plusieurs enseignements sont à tirer de cette première année de surveillance :

- Il semble ne pas exister de dose seuil : certains patients présentent des effets indésirables pour des doses inférieures à 80 mg/jour, d'autres sont épargnés à 400 mg/jour.
- La répartition des doses de ces notifications est la suivante : dose maximale 400 mg/jour, dose minimale 10 mg/jour, dose moyenne 144 mg/jour, médiane à 120 mg/jour.
- Parmi les effets indésirables signalés, on retrouve ceux attendus aux vues de ce que l'on connaît déjà de ce traitement appartenant à la famille des GABA-ergiques. Il se distingue des autres GABA-ergiques par : le risque convulsif en cours de traitement, le syndrome des jambes sans repos, les troubles musculaires paradoxaux, le risque de surdosage du fait de l'accumulation en cas d'insuffisance rénale, les troubles cardiovasculaires, les troubles urinaires.
- Dans 25% des cas notifiés, les effets indésirables ont conduit à un arrêt du traitement
- L'ANSM ne remet pas en question pour l'instant l'utilisation du baclofène hors AMM et préconise la poursuite de la surveillance. Elle rappelle d'ailleurs qu'une des raisons de cette utilisation hors AMM est l'absence de dépôt de dossier d'AMM dans l'indication des addictions.
- Compte tenu du profil pharmacologique du baclofène, il existe un risque non négligeable de voir surgir des effets indésirables suivants, non rapportés pour l'instant : syndrome amotivationnel (par down régulation dopaminergique), hémorragies digestives gastriques et/ou duodénales (par stimulation de la sécrétion acide) , syndrome sérotoninergique dans le cadre du sevrage, abus à des fins dopantes (comme le GHB via la sécrétion de GH)
- Enfin l'ANSM rappelle des moyens simples pour prévenir les complications : évaluation de la fonction rénale avant mise le début du traitement, augmentation plus progressive des

doses chez les épileptiques et les insuffisants rénaux (mais la conduite à tenir précise fait défaut pour l'instant), encadrement médical rapproché pendant la phase de montée posologique (1 visite par semaine ou toutes les 2 semaines selon le potentiel de dérapage du patient ou l'existence d'un terrain à risque), n'autoriser les extra-doses le soir ou à visée anxiolytique que chez des patients dont l'aptitude à gérer le traitement a été évaluée, traiter en parallèle les facteurs prédisposant au risque de rechute pour éviter les interactions baclofène-alcool, déconseiller un arrêt brutal du traitement, prescription pluridisciplinaire dans une unité de concertation.

Les données 2011 de pharmacovigilance suggèrent que l'utilisation du baclofène dans les addictions tendrait à devenir majoritaire. Il est certain que si cette tendance se poursuit, si la prescription du baclofène dans le cadre des addictions se généralise, le nombre de cas d'effets indésirables devrait lui aussi connaître une forte croissance. La population des patients souffrant d'alcoolodépendance est une population à risque notamment vis à vis du risque suicidaire. Nul doute qu'il y aura de plus en plus de cas d'intoxication volontaire au baclofène. Sur les 100 cas notifiés en 2011, 7 l'ont été pour des intoxications volontaires (3 patients sur 7 avaient des antécédents de TS, et 4 des antécédents de syndrome dépressif). Néanmoins, prescrire des traitements potentiellement dangereux à des patients susceptibles de passer à l'acte fait partie du quotidien du métier de psychiatre (exemple : le lithium). Ces risques doivent être considérés mais ne doivent pas éclipser les bénéfices potentiels d'un traitement. Ils doivent également être mis en balance avec les dangers à court, moyen et long terme de l'alcoolodépendance, une des premières causes de mortalité en France.

### **L'ACIDE GAMMA AMINO BUTYRIQUE (GABA):**

#### *1 Quelques éléments sur le système GABA-ergique :*

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur, il a été découvert en 1950 par Eugene Roberts mais ce n'est qu'à partir des années 60 que sa fonction de neurotransmetteur a été identifiée. Il s'agit d'un système complexe qui pourrait faire à lui seul l'objet d'une thèse. Sa distribution cérébrale est très large, on estime que 20 à 50% des synapses du système nerveux central (SNC) sont GABA-ergiques. On retrouve également les différents intervenants du système GABA-ergique (récepteurs, transporteurs, enzymes) dans d'autres organes que le système nerveux central (28):

- dans les cellules  $\beta$  du pancréas (où le GABA jouerait le rôle de molécule « signale » entre les cellules à l'intérieur des îlots pancréatiques)
- dans les organes de la reproduction (testicules et ovaires). Le GABA a un effet sur la libération d'oestradiol et de progestérone dans les ovaires. Au niveau testiculaire, il semblerait que le GABA ait un effet stimulant sur la production de testostérone.
- dans les glandes surrénales où la stéroïdogénèse est influencée par le GABA
- dans le tractus gastrointestinal.

*Tableau 1 Rôles du GABA dans les organes périphériques (29)*

Organes	Fonctions
Ganglion cervical supérieur Nerf optique Système nerveux entérique Ganglion inférieur du nerf vague Ganglion trijumeau	Synaptogénèse Module l'excitabilité axonale Contrôle de la motilité gastrointestinale Contrôle de la déglutition Module les informations sensorielles
Tige pituitaire	Contrôle de la sécrétion hormonale, Régule l'expression du gène de la proopiomelanocortine
Glande pinéale	Module la synthèse de la mélatonine
Carotides	Libération de sérotonine
Coeur	Chémoréception
Palais	Rôle modulateur au niveau du nœud sinusal
Mandibule	Régule la réorientation du palais
Langue	Développement crâniofacial Module le tonus des voies respiratoires et les sécrétions
Reins	Module le transport du calcium et du potassium, Vasoconstriction des artères afférentes
Vessie	Module l'activité du detrusor
Glandes Surrénales	Libération de catécholamines Effet mucoprotecteur,
Estomac	Stimule la libération de gastrine et de somatostatine
Intestin	Stimule le transport d'électrolytes
Pancréas	Régule les sécrétions d'insuline, de somatostatine et de glucagon
Foie	Modifie le développement et la croissance hépatobiliaire
Rate	Affecte le fonctionnement des cellules T
Glandes salivaires	Régule la sécrétion de salive
Uterus	Module la contractilité utérine
Ovaires	Régule le flux sanguin et la sécrétion hormonale
Testicules	Régule la production d'androgènes

Au delà de sa fonction inhibitrice au niveau cérébral, le système GABA-ergique agit sur la libération de plusieurs hormones hypophysaires qui sont impliquées dans la régulation du comportement soit par leur effets endocrines soit par action directe au niveau des cellules cérébrales (30). D'un point de vue neuro-développemental, son influence sur la migration neurale fait qu'il est au centre des recherches en psychopathologie, notamment dans le domaine de la schizophrénie. Le nombre de publications concernant le GABA depuis les années 1980 (environ 150 nouvelles références par mois au cours de l'année 2000 par exemple, MEDLINE) démontre l'intérêt constant porté à ce neurotransmetteur.

Le GABA est synthétisé à partir du glutamate par une glutamate décarboxylase (GAD). Il est libéré à la terminaison des neurones GABA-ergiques et peut alors se lier à plusieurs récepteurs. On distingue deux grandes classes de récepteurs au GABA : les récepteurs ionotropes (GABA-A et C qui agissent grâce à la formation de canaux chlorures) et les récepteurs métabotropes (GABA-B, qui agissent par l'association à une protéine G membranaire).

### *2 Les récepteurs GABA-A et GABA-C*

Les récepteurs GABA-A sont formés de nombreuses sous unités, ils possèdent des sites de fixation notamment pour les benzodiazépines, l'éthanol et les barbituriques. Des travaux récents ont mis en évidence une dysfonction des récepteurs GABA-A dans des troubles comme l'épilepsie, l'alcoolisme, la douleur, l'anxiété, les troubles du sommeil, la schizophrénie, les mouvements anormaux et la spasticité musculaire (31).

Les récepteurs GABA-C sont les moins connus à ce jour, leurs ligands pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'épilepsie et des troubles de la mémoire (32).

### *3 Les récepteurs GABA-B*

Dans le cadre de ce travail il est évident que notre intérêt se portera tout particulièrement sur les récepteurs GABA-B dont le baclofène est un agoniste. Sa seule indication est le traitement des contractures musculaires, son usage est limité en raison de ses nombreux effets secondaires (notamment par voie intrathécale). Il s'agit du seul agent agoniste ou antagoniste des récepteurs GABA-B à usage clinique. Cette rareté pharmacologique explique une certaine méconnaissance pour le moment des implications cliniques de ces récepteurs. Cependant, des travaux sur des souris

« knock-out » (33) ont permis de réaliser les bénéfices thérapeutiques potentiels des agonistes et antagonistes GABA-B (*Tableau 2*)

*Tableau 2 Actions produites par l'activation in vivo et in vitro des récepteurs GABA-B et leurs applications potentielles (34)*

Effets	Lieux de l'action	Applications potentielles
Relâchement des muscles lisses	Langue, vessie, intestin	Asthme
Contraction des muscles lisses	Uterus, oviducte, vésicule biliaire	
Antinociception	Moelle épinière, thalamus	Douleur
Hyperpolarisation neuronale	Système nerveux central	
Potentialisation à long terme, modulation	Système nerveux central, Hippocampe	Déficits cognitifs
Génération/exacerbation des absences	Thalamus, cortex somatosensoriel	Absences (épilepsie) Modification des prises alimentaires
Amélioration de l'alimentation	Centres supérieurs	
Réduction de l'apport en graisses	Centres supérieurs	Binge eating
Suppression de l'addiction aux drogues	Système nerveux central, système mésolimbique	Abus de drogues
Action vasopressive	Noyau du tractus solitaire	
Relâchement des muscles	Moelle épinière	Spasticité
Action antitussive	Centre de la toux (bulbe rachidien)	Toux
Depression respiratoire	Tronc cérébral	
Libération d'insuline/glucagon	Pancreas	Diabète
Suppression de la libération de CRH/MSH	Tige pituitaire	
Altération de la sécrétion de gastrine et d'acide gastrique	Noyau du nerf vague	
Suppression du comportement de panique	Substance grise périaqueducale	Anxiété/Trouble panique
Amélioration de la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles	Leucocytes	Inflammation
Inhibition de la libération de neurotransmetteur	Système nerveux central, terminaison des nerfs périphériques	
Inhibition de fonctions cognitives	Centres supérieurs	Déficits cognitifs

## INFLUENCE DE L'ETHANOL SUR LES ACIDES AMINES NEUROTRANSMETTEURS :

Figure1 : Influence de l'alcool sur les processus d'excitation/inhibition au niveau cérébral

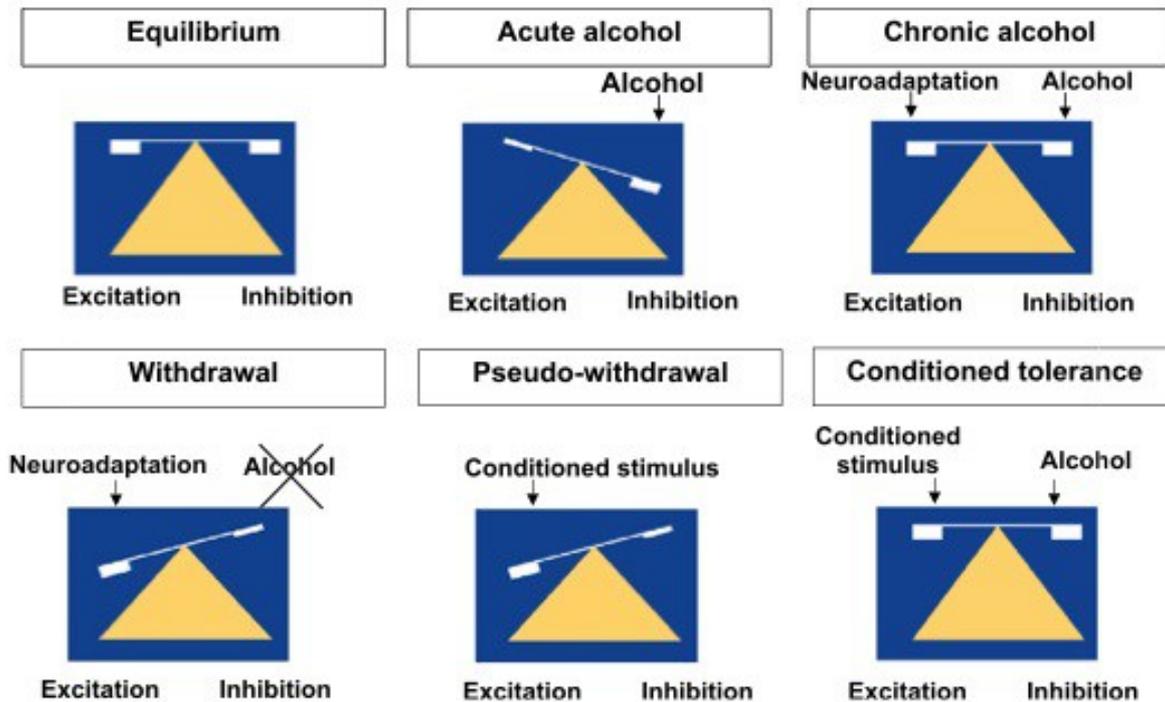


Figure1. Cette figure représente le cerveau (triangle jaune) soumis à différents processus d'excitation et d'inhibition qui le maintiennent à un état d'équilibre. L'alcoolisation aiguë (Acute Alcohol) perturbe l'équilibre en exacerbant les processus d'inhibition (principalement le GABA et la taurine). La consommation chronique d'alcool (Chronic Alcohol) induit une neuroadaptation (up regulation du glutamate) pour contrer l'action inhibitrice de l'alcool. Le sevrage en alcool (Withdrawal) met le cerveau dans un état de surexcitation du à l'excès de processus excitateurs neuro-adaptatifs. Un stimulus conditionné peut à lui seul conduire le cerveau dans un état semblable à un sevrage (Pseudo Withdrawal), une tolérance « conditionnée » peut alors se produire en cas de présence d'alcool (Conditioned tolerance).

De nombreuses études attestent de l'action de l'éthanol sur le SNC qui déséquilibre système des acides aminés neurotransmetteurs. Parmi ces acides aminés neurotransmetteurs, on trouve les excitateurs (le glutamate et l'aspartate essentiellement) qui activent la cellule post synaptique et les inhibiteurs (le GABA et la taurine notamment) qui diminuent l'activité de la cellule post synaptique. Il existe un équilibre entre excitation et inhibition, cet équilibre qui permet le bon fonctionnement cérébral va être modifié par les consommations aiguës et chroniques d'alcool ainsi que par le sevrage en alcool (Figure1) (16).

## *1 Alcoolisation aigüe*

Beaucoup de symptômes cliniques liés à une intoxication alcoolique aigüe évoquent une atteinte du SNC : trouble de l'équilibre, dysarthrie, trouble de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma éthylique, dysphorie, trouble du jugement...

Une intoxication aigüe à l'éthanol provoque en effet des modifications dans la fonction de nombreux neurotransmetteurs comme le résume le *Tableau 3*.

*Tableau 3 Effets neurochimiques de l'éthanol (35)*

Glutamate	La consommation aiguë inhibe l'activation des récepteurs au NMDA ; module l'expression des gènes des récepteurs NMDA
GABA	La consommation aiguë intensifie la fonction du récepteur GABA ionotropique et la fonction du récepteur GABAB métabotropique
Sérotonine (5-HT)	Potentiale la fonction du récepteur 5-HT <sub>3</sub> 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 le cortex cingulaire antérieur
Opiacés	La consommation aiguë facilite la liaison aux récepteurs $\mu$ , inhibe la liaison aux récepteurs $\delta$ et n'a aucun effet sur les récepteurs kappa
Acétylcholine	Augmente l'affinité des récepteurs nicotiques de l'ACh pour l'ACh
Adénosine	Inhibe le transport de l'adénosine vers l'intérieur des cellules
Récepteurs de l'ATP	Inhibe la fonction des récepteurs
Neuropeptide Y	Interagit avec un sous-type particulier de récepteurs

En diminuant l'activité des récepteurs NMDA et en augmentant celles des récepteurs GABA ionotropiques et métabotropiques, l'alcoolisation aigüe fait pencher la balance excitation/inhibition des synapses GABA-ergiques vers l'inhibition, ce qui explique les effets sédatifs de l'alcool.

D'autres part l'alcoolisation aigüe augmente indirectement la libération de dopamine au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens par l'activation des récepteurs opioïdes, mécanisme commun à toutes les drogues, provoquant ainsi les effets hédoniques positifs. La dopamine intervient également dans les fonctions de mémorisation et d'apprentissage, sa forte

libération lors d'une intoxication aiguë d'alcool participe à la mise en mémoire inconsciente des « indices » associés à cette récompense.

## *2 Alcoolisation chronique*

La répétition des processus décrits ci dessus entraîne une réponse adaptative du cerveau qui « s'habitue » aux changements liés aux alcoolisations aiguës. Ces modifications permettent une tolérance et induisent une dépendance à l'alcool.

Les mécanismes sous jacents ne sont pas encore complètement compris, néanmoins la tolérance et la dépendance à l'alcool semblent être liées à une altération du fonctionnement des récepteurs GABA (notamment les GABA-A) (36, 37, 38). Plus récemment une modification de la composition en sous unités des récepteurs GABA-A a été montrée chez des rats ayant subi une intoxication alcoolique intermittente (39).

Une équipe italienne s'est plus particulièrement intéressée aux effets de l'intoxication alcoolique chronique sur la sécrétion des hormones hypophysaires chez l'homme (40). Chez ces patients, il existe une perte de la stimulation de la sécrétion de GH par le GABA, qui se fait par l'intermédiaire des neurones mono aminergiques (NB : pour tester la stimulation de la sécrétion de GH par le GABA on utilise le baclofène, celui ci étant un agoniste GABA-ergique). Plusieurs études ont montré que chez des patients alcoolodépendants l'activité des régulateurs majeurs de la sécrétion de GH, que sont la GHRH et la somatostatine, était préservée alors qu'il existe une perte du contrôle de la stimulation adrénergique (41) et de la stimulation sérotoninergique (42). Ces données vont dans le sens d'un hypo-fonctionnement global du système GABA-ergique par un mécanisme de « down régulation » des récepteurs GABA-A et GABA-B. Par ailleurs cette réponse diminuée de la GH au baclofène pourrait être reliée à une comorbidité anxieuse chez ces patients alcoolodépendants.

A l'inverse il existe une « up-régulation » du nombre de récepteurs NMDA et une activité accrue de ces mêmes récepteurs causées par les effets dépressifs de l'éthanol (43, 44) sur le glutamate.

Les effets de l'éthanol sur les neurotransmetteurs acides aminés entraînent une régulation de l'expression de leurs récepteurs afin de maintenir un équilibre entre inhibition et excitation.

### 3 Le sevrage alcoolique

Partant de ce que nous venons d'exposer, il apparaît donc qu'en cas de sevrage alcoolique, c'est à dire en cas d'arrêt des intoxication aiguës répétées, l'équilibre entre excitation et inhibition se retrouve perturbé. Il existe alors un état d'hyper excitabilité neuronale au niveau cérébral due à la fois à une augmentation des transmissions excitatrices et à un défaut d'inhibition (45). Cet état d'hyper excitabilité est responsable des symptômes cliniques liés au sevrage : agitation, hyperactivité sympathique, crises convulsives, délirium tremens. Il existe en plus un risque important de neuro-toxicité lié au sevrage : en raison de la sur-activation des récepteurs ionotropiques au glutamate (46) et de la formation de radicaux libres qui entraîne la libération de glutamate.

Il est important de noter que ces modifications si elles sont culminantes à proximité de l'arrêt de la consommation d'alcool, persistent à distance du sevrage. L'équipe de Vescovi a montré que la perte de la sécrétion de GH par le GABA n'était pas corrigée chez des patients abstinents depuis 4 ans (47). Cela suggère que cette dysfonction GABA-ergique pourrait être une conséquence de la consommation chronique d'alcool aboutissant à long terme à des dommages irréversibles.

On sait également qu'il existe des syndromes de sevrages prolongés, en effet si les symptômes de sevrage disparaissent habituellement après quelques jours de traitement par benzodiazépines, certains patients présentent des symptômes persistants après plusieurs semaines d'abstinence. Ces sevrages prolongés semblent être un facteur de risque de rechute (48). Toutefois, nous avons évoqué précédemment le fait que l'hypo-fonctionnement GABA-ergique pouvait être lié à une comorbidité anxieuse chez le patient alcoolo-dépendant, un score élevé de manière prolongé à une échelle d'évaluation du sevrage pourrait aussi s'expliquer par cette comorbidité anxieuse.

Dans son article de 2004 « *Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol* » (16), Philippe De Witte avance que le déséquilibre dans la balance GABA/glutamate est probablement responsable à la fois du « *craving* » (l'envie impérieuse de boire) et des symptômes de sevrage. Ces résultats sont cohérents avec les études cliniques qui montrent une efficacité du baclofène sur le *craving* mais aussi sur les symptômes de sevrage (voir plus loin). En revanche il est difficile de savoir pour l'instant si l'hypo-fonctionnement GABA est une conséquence des alcoolisations chroniques ou si c'est un marqueur de fragilité, prédictif de syndromes de sevrages prolongés et de rechute.

Dans ce même article, De Witte reprend les données existantes dans la littérature scientifique à propos des sevrages répétés (ce qui correspond aux cas de nombreux patients en clinique). Il semblerait qu'en cas de sevrage multiple, la libération de glutamate, constatée lors du sevrage, soit exacerbée. Le risque de neuro-toxicité se trouverait alors augmenté.

#### *4 Le système GABA-ergique et le circuit de la récompense*

Dans la « cascade de la récompense » théorisée par Blum en 2000 (49), un stimulus (qui peut être une prise d'alcool par exemple) va entraîner une libération de sérotonine au niveau de l'hypothalamus qui va causer de manière indirecte l'activation des récepteurs aux opioïdes situés principalement dans l'hypothalamus. Cela va entraîner la libération d'encéphalines dans l'ATV qui vont inhiber la libération de GABA dans la substantia nigra. Or on sait que la stimulation des récepteurs GABA-B au niveau du nucleus accumbens entraîne une diminution de la présence de dopamine dans l'ATV. Ainsi une inhibition de la libération de GABA entraîne une augmentation de la libération de dopamine.

La down régulation des récepteurs GABA-B, dans le cas d'un alcoolisme chronique, va entraîner une augmentation de la dopamine in situ au niveau du circuit mésocorticolimbique de la récompense. Cette augmentation de la dopamine est en partie responsable de la production de la réponse conditionnée à l'alcool (NB : ce mécanisme n'est pas spécifique à l'alcool). Un « contexte » va pouvoir déclencher une envie de boire, ce qui favorise grandement les rechutes.

L'excès de glutamate intervient également dans ce conditionnement : les neurotransmetteurs excitateurs sont impliqués dans l'apprentissage des associations entre des stimuli externes et la récompense interne. Ainsi un stimulus associé de manière répétée à une prise d'alcool va pouvoir induire des modifications dans l'organisme déclenchées initialement par la prise d'alcool.

Ces données communément admises sur le circuit de la récompense et son implication dans la physiopathologie des addictions sont en train d'évoluer. Les travaux attestant de l'efficacité du baclofène pour supprimer l'envie de boire (voir plus loin) amènent à se poser la question de son mode d'action. En effet, dans un éditorial daté de 2011 (50), Renaud de Beaurepaire rappelle que le baclofène n'a pas d'effet activateur dans la région méso-accumbens (51), région classiquement la plus impliquée dans le système dopaminergique du plaisir. De plus la mise en place de la dépendance si elle passe d'abord par le système dopaminergique méso-accumbens de

plaisir/récompense, suit après plusieurs autres étapes (« la transition du système addictif ») qui impliquent d'autres structures cérébrales. Parmi ces structures il cite l'amygdale qui, en interagissant avec certaines régions du cortex pre-frontal médian, jouerait un rôle majeur dans la mise en mémoire des expériences de plaisir/souffrance et dans leur rappel en présence d'indices environnementaux en relation avec ces expériences. L'amygdale est également une des régions cérébrales les plus impliquées dans l'anxiété et on y retrouve la présence de récepteurs GABA-B, activés par le baclofène.

### 5 *Le craving*

Il est quasiment impossible de faire ce travail sur l'alcool-dépendance et sur l'efficacité du baclofène sans parler du *craving*. Le baclofène ayant souvent été présenté comme un traitement *anti-craving*. Cela semble exagéré, non pas que le baclofène n'ait pas d'effet sur l'envie de boire mais parce qu'il n'existe pas à ce jour une définition admise par tous de ce qu'est le *craving*. Classiquement on considère que le système dopaminergique méso-accubens du plaisir tient une place centrale dans la physiopathologie des addictions. Dans sa revue de la littérature de 2005 (52), Addolorato et son équipe tentent de synthétiser les différentes données existantes sur le sujet : définitions, moyens d'évaluation, implications cliniques. Leur conclusion est qu'il existe probablement des sous groupes de patients parmi le groupe des patients souffrant d'alcool-dépendance. Chacun de ses sous groupes aurait des mécanismes différents qui déclencheraient le *craving*.

On peut citer en exemple le travail de Verheul, Van den Brink et Geerlings (53), qui ont établi une classification du *craving* selon trois axes psycho-biologiques :

- « *Le craving récompense* » ou recherche de la récompense : avec comme mécanismes sous jacents une dysrégulation dopaminergique/opioïdique (déficit en endorphines/opioïdes, hypersensibilité aux effets renforçateurs de l'alcool), ou des traits de personnalité caractéristiques comme la recherche de récompense (hédonisme) et/ou le besoin de récompense (ou la combinaison des deux). Les symptômes cliniques associés à ce sous groupe sont : la recherche spontanée d'alcool, l'incapacité à s'abstenir, le binge drinking. L'installation du trouble est précoce (« early onset ») et on retrouve souvent des antécédents familiaux d'alcool-dépendance.

- « *Le craving soulagement* » ou le désir de diminuer une tension. Ce sous type serait du à une dysregulation GABA-ergique/Glutamatergique (hyperexcitabilité neuronale, hypersensibilité aux effets sédatifs de l'alcool) ou des traits de personnalité comme la sensibilité au stress(ou la combinaison des deux). La caractéristique de ce sous groupe est un « besoin de soulagement ». Le début est plutôt tardif dans la vie (« late onset ») et on retrouve la présence de symptômes de sevrage et d'alcoolisations réactionnelles.
- « *Le craving obsessionnel* » peut être défini comme une perte de contrôle vis à vis de pensées intrusives concernant la prise d'alcool. On retrouve alors une dysrégulation sérotoninergique (un déficit en sérotonine) ou des traits de personnalité comme la désinhibition (ou la combinaison des deux). La caractéristique principale de ce sous groupe est la perte de contrôle ; les symptômes associés sont les alcoolisations compulsives et les accidents liés à l'alcool (accidents de la voie publique, chutes, blessures, problèmes médico-légaux...). Il y a de plus en plus de données suggérant que le déficit en sérotonine pourrait être à la base d'une perte de contrôle dans les abus de substances.

L'équipe d'Addolorato fait l'hypothèse que l'on peut ainsi adapter la prise en charge du *craving* et donc le traitement *anti craving* en fonction du patient et de son appartenance à un de ces sous groupes. La naltrexone (Revia®) et le GHB pourraient être utilisés de manière spécifique dans le *craving récompense*. L'acamprosate (Aotal®), le GHB et le baclofène seraient spécifiques du *craving soulagement*. Enfin, les ISRS, le baclofène, le topiramate (Epitomax®) et l'ondansetron (Zophren®) seraient spécifiques du *craving obsessionnel*.

Toutefois si ces données sont enthousiasmantes il n'y a, pour l'instant pas de débouchées cliniques. Il serait intéressant de pouvoir répartir les patients en sous groupes au sein d'études évaluant les traitements sus cités dans l'aide au maintien de l'abstinence afin de pouvoir peut être dégager des facteurs prédictifs de réponse aux traitements. Cela nécessiterait de grands effectifs de patients, donc des moyens importants mais au stade actuel des connaissances cela paraît indispensable.

## 6 Mode d'action et bénéfices potentiels du baclofène

Le rôle clé joué par les récepteurs GABA-B dans la physiopathologie de l'alcool-dépendance est désormais bien admis. Il n'existe qu'un seul agoniste GABA-B disponible : le baclofène (en réalité le GHB est également agoniste des récepteurs GABA-B, mais il est interdit en France en raison de certains effets indésirables graves et de son pouvoir addictogène). Il est aisé de faire des hypothèses quand aux répercussions cliniques que pourrait avoir le baclofène. En augmentant la neurotransmissions via les récepteurs GABA-B, le baclofène devrait en effet pouvoir :

- améliorer les signes immédiats de sevrage physique en diminuant l'état d'hyperexcitabilité cérébrale induit par la consommation chronique d'alcool
- diminuer voire supprimer la production de la réponse conditionnée : par une diminution de la libération de dopamine au niveau de l'ATV et du nucleus accumbens (même si cela est contesté) ou en agissant sur le système amygdalo-cortical. Cette indifférence à l'alcool est à différencier de la suppression du *craving*, à priori les régions concernées ne sont pas les mêmes (méso-accumbens pour le *craving*, amygdale pour l'indifférence)
- lutter contre la comorbidité anxieuse par son effet anxiolytique (et ainsi diminuer la rechute).

## 7 Autres hypothèses

- le déficit endogène en GHB : O.Ameisen a fait l'hypothèse en 2007 qu'un déficit en GHB endogène pourrait être responsable de la prise chronique de substances et donc de la dépendance (54). En effet, si le rôle du GHB endogène demeure encore en partie mystérieux, on connaît bien certains de ses effets : sédation, euphorie, relaxation musculaire. L'alcool (ou les autres substances) servirait alors à corriger un état d'anxiété, de dépression, de tension qui serait constitutif de l'individu atteint par ce déficit. Le GHB se fixe sur ses propres récepteurs et également sur les récepteurs GABA ce qui pourrait expliquer l'efficacité du baclofène dans cette situation. Le GHB est connu pour réduire le *craving*, il est utilisé en Italie (Alcover®) notamment dans cette indication. En France, le laboratoire D&A Pharma finance actuellement une étude dans le but d'obtenir l'autorisation de

commercialiser l'Alcover®.

On ne peut résumer une maladie aussi complexe que l'alcoolodépendance à ces quelques données neuro-biologiques. Le système GABA-ergique et la balance GABA/glutamate nous intéressent ici tout particulièrement mais il existe d'autres systèmes de neurotransmetteurs (sérotoninergique, dopaminergique, opioïdique) impliqués dans la physiopathologie de l'alcoolisme. De plus le niveau de compréhension à ce jour des effets cérébraux directs et indirects de l'alcool n'est que partiel. Ce travail n'a donc nullement la prétention de vouloir synthétiser et expliquer ce trouble et ses traitements, mais simplement de fournir des éléments de compréhension sur le mode d'action d'un médicament qui présente des résultats prometteurs dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Toutefois le baclofène n'est pas une molécule « miracle », si les travaux permettant d'objectiver son efficacité clinique affluent, ils soulèvent de nouvelles questions quand aux mécanismes physiopathologiques de l'addiction à l'alcool.

### UTILISATION DU BACLOFÈNE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ALCOOLODEPENDANCE : EVOLUTION DES CONNAISSANCES

Au cours des années, l'intérêt de quelques chercheurs en alcoologie s'est porté sur le baclofène en même temps que le rôle du système GABA-ergique (dont le baclofène est un agoniste) dans la physiopathologie des addictions et de l'alcoolodépendance a commencé à être mieux compris. A la fin des années 1990 c'est d'abord dans l'indication du sevrage en alcool que le baclofène a été testé, comme alternative au traitement de référence, les benzodiazépines. Puis son potentiel à réduire le *craving* a émergé avant que le Dr Ameisen et d'autres suggèrent de l'utiliser à hautes doses.

#### *1 Le baclofène et le sevrage en alcool*

En 1993, une équipe russe (Krupitsky et al.) s'intéresse pour la première fois au baclofène pour traiter des patients alcoolodépendants (55). Ils cherchent un traitement capable de réduire l'anxiété et l'état sub-dépressif que l'on retrouve souvent chez les patients alcooliques secondairement à un sevrage. Ils partent du principe que les benzodiazépines sont efficaces pour réduire l'anxiété chez ces patients mais que leur potentiel addictogène et leurs effets indésirables (action dépressogène, déclenchement du *craving* pour l'alcool) rendent leur utilisation difficile. De même pour les antidépresseurs dont les effets secondaires seraient augmentés chez les alcooliques chroniques. En

parallèle, ils synthétisent plusieurs travaux antérieurs sur l'anxiété, le rôle du GABA dans les troubles anxieux et dépressifs, l'action du baclofène sur les récepteurs GABA-B (et non GABA-A comme les benzodiazépines) et l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'anxiété chez l'homme et chez l'animal. L'absence de potentiel addictogène avec le baclofène est un élément supplémentaire qui les pousse à choisir cette molécule afin de comparer son efficacité à celles du diazépam (à 15 mg/jour) et de l'amitriptyline (Laroxyl®, à 75 mg/jour). Les patients (90 patients alcoolo-dépendants présentant des troubles anxio-dépressifs secondaires à un sevrage) sont alors randomisés en 4 groupes (baclofène, diazépam, amitriptyline et placebo) et l'étude après 3 semaines de traitement montre une efficacité du baclofène à 37,5 mg/jour pour réduire les symptômes anxieux et dépressifs chez ces patients, équivalente à celles du diazépam et de l'amitriptyline mais sans effets secondaires. Cette étude ne s'intéresse pas directement au traitement du sevrage en alcool mais elle a ouvert la voie à d'autres études ciblées sur le sevrage et impliquant le baclofène. Elle a rétrospectivement un caractère historique puisqu'elle a aussi mis en valeur le rôle potentiel des récepteurs GABA-B dans l'alcoolo-dépendance.

Plus récemment l'équipe d'Addolorato s'est intéressée à l'utilisation du baclofène dans la prise en charge médicamenteuse du sevrage alcoolique. Ils faisaient le même constat que l'équipe de Krupitsky, à savoir que le traitement de référence par benzodiazépines comporte un certain nombre d'inconvénients (effets indésirables et propriétés addictives) qui compliquent son emploi auprès d'une population fragile. Là aussi la recherche d'une molécule agissant sur le système GABA-ergique mais ne se liant pas aux mêmes récepteurs que les benzodiazépines a abouti au baclofène. Au-delà du rôle des récepteurs GABA-B dans l'anxiété, c'est la faculté du baclofène à réduire la prise volontaire d'alcool chez des rats rendus alcoolo-dépendants (56) qui a motivé cette équipe à expérimenter l'utilisation du baclofène chez des patients alcoolo-dépendants. Addolorato et son équipe avaient déjà publié en 2000 les résultats d'une petite étude montrant une efficacité du baclofène sur la réduction du *craving* et le maintien de l'abstinence chez des patients alcooliques (57).

En 2002, ils publient un premier article rapportant les cas de 5 patients alcoolo-dépendants présentant des syndromes de sevrage sévères (scores supérieurs à 20 à la CIWA) traités par 10 mg de baclofène toutes les 8 heures (58). Une rapide disparition des symptômes de sevrage (notamment de l'anxiété et de l'agitation) a été observée et un retour à domicile (patients vus en hôpital de jour) en moyenne 6,8h après la première prise a été possible.

Au vu de ces premiers résultats, la même équipe publie en 2006 une étude randomisée incluant 37

patients alcoolo-dépendants et présentant des syndromes de sevrage modérés à sévères (59). Les patients recevaient soit 30 mg/jour de baclofène pendant 10 jours soit 0,5 à 0,75 mg/kg/jour de diazépam (le traitement de référence du sevrage alcoolique) pendant 6 jours avec une diminution progressive de la dose de 25% par jour les trois derniers jours. Aucune différence d'efficacité entre les deux traitements n'a été constatée au terme des 10 jours de sevrage, avec pour chacun des traitements une réduction significative des scores à la CIWA-Ar.

## *2 Le baclofène et l'aide au maintien de l'abstinence chez l'homme : les premières publications*

Les études expérimentales sur l'efficacité du baclofène à réduire les symptômes lors du sevrage en alcool chez le rat montraient également une action sur la diminution des prises d'alcool. Rapidement des essais ont donc été réalisés chez l'homme. Nous avons déjà cité les premiers résultats publiés par Addolorato et son équipe en 2000 (57), ce travail portait alors sur 10 patients alcoolo-dépendants qui recevaient du baclofène per os pendant 4 semaines (15 mg/jour en 3 prises les 3 premiers jours puis 30 mg/jour en 3 prises pour les 27 jours restants). Au total, sur les 9 patients ayant terminé l'étude, 7 étaient restés abstinents tout au long des 4 semaines avec une réduction significative à l'ACS (Alcohol Craving Scale) qui évalue l'intensité du *craving*. Bien que limitée dans le temps (4 semaines seulement) et en nombre de patients, cette étude a renforcé l'intérêt pour le baclofène comme traitement *anti-craving*. La posologie de 30 mg/jour avait été choisie car il s'agissait de celle recommandée par le laboratoire fabriquant le Lioresal® afin d'éviter les effets secondaires.

Addolorato publie en 2002 de nouveaux résultats (60), il s'agit cette fois d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur 4 semaines. 39 patients alcoolo-dépendants y sont inclus, 20 d'entre eux reçoivent le baclofène (toujours selon le même schéma posologique : 15 mg/jour en 3 prises puis 30 mg/jour) et 19 reçoivent un placebo. Le pourcentage de patients ayant réussi à atteindre et maintenir l'abstinence était de 70% dans le groupe baclofène contre 21,1% dans le groupe placebo. Le nombre cumulé de jours d'abstinence est 3 fois plus élevé dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo. Le *craving* est diminué de manière significative dans le groupe baclofène par rapport au placebo avec une diminution du score à l'Obsessive-Compulsive Drinking Scale (à la fois dans sa composante obsessionnelle et dans sa composante compulsive). De plus on retrouve une diminution significative de l'anxiété chez les patients traités par le baclofène, mais pas d'effet sur la dépression contrairement à ce qu'avait montré Krupitsky (55). Ces résultats couplés à une excellente tolérance du baclofène à cette posologie amènent les auteurs à penser que

le baclofène pourrait jouer un rôle majeur à l'avenir dans le traitement de l'alcoolodépendance. En effet, il semble agir sur des facteurs majeurs de la rechute : le *craving*/la perte de contrôle et les symptômes de sevrage prolongés (notamment l'anxiété post sevrage).

En 2004, l'équipe de Flannery réplique le travail d'Addolorato sur 12 patients (dont 3 femmes) et étend la durée du suivi à 12 semaines (61). Les patients reçoivent toujours la même posologie de 30 mg/jour en 3 prises ainsi que 4 entretiens psychothérapeutiques destinés à renforcer leurs motivations. Les résultats sont mitigés : 1/3 des patients seulement ont terminé les 12 semaines de suivi et 1/3 ont arrêté le suivi en raison d'une inefficacité du traitement. La tolérance du traitement (qui était le premier critère d'évaluation de cette étude) est plutôt bonne : seulement 2 individus ont arrêté le traitement à cause d'effets secondaires (soit 16,6% ce qui est comparable aux résultats d'Addolorato). En revanche, même si on retrouve une diminution du nombre de verres par jour lors des alcoolisations (par rapport aux 90 jours pré-inclusion), une diminution de la proportion des jours avec des consommations élevées (5 verres par jour pour un homme, 4 pour une femme) et une augmentation du pourcentage de jours d'abstinence, aucun des 12 patients suivis n'a été abstinent sur toute la durée de l'étude.

En 2007, Addolorato a voulu étudier l'efficacité du baclofène sur le maintien de l'abstinence ainsi que sur la diminution du *craving* sur une population de patients souffrant de cirrhose alcoolique du foie (62). Dans cette étude randomisée en double aveugle, 84 patients alcoolodépendants présentant une cirrhose alcoolique du foie étaient randomisés en 2 groupes de 42 patients, un recevant du baclofène (toujours à 15 puis 30 mg/jour en 3 prises) l'autre un placebo. Dans le groupe baclofène on retrouve un taux d'abstinence totale (c'est à dire tout au long des 12 semaines de suivi) à 71% contre 29% pour le placebo. Le nombre cumulé de jours d'abstinence est également plus élevé dans le groupe baclofène. Addolorato retrouve à nouveau une efficacité du baclofène sur la diminution de l'intensité du *craving*, à la fois sur la composante obsessionnelle et sur la composante compulsive à l'OCDS. Mais le résultat le plus essentiel de cette étude est peut être l'absence d'effets secondaires du baclofène, notamment hépatiques, sur une population particulièrement fragile. Comme le rappellent les auteurs la plupart des traitements autorisés ou à l'essai dans le maintien de l'abstinence sont soit contre indiqués chez le patient insuffisant hépatique (comme la naltrexone) soit non testés, en effet l'insuffisance hépatique et la cirrhose sont généralement des critères d'exclusion des études. Or il s'agit d'une population pour qui l'abstinence est un enjeu majeur de survie. En plus de cette absence d'effets indésirables, plusieurs marqueurs biologiques hépatiques ont été améliorés de manière significative à la suite des 12 semaines de traitement pour le groupe

baclofène : diminution des transaminases, des GGT, de la bilirubine et de l'INR ; augmentation du taux d'albumine.

S'appuyant sur cette publication de 2007, l'équipe d'Avanesyan a publié en 2010 (63) les résultats d'une série observationnelle de 14 patients, tous atteints d'hépatites alcooliques et désireux d'arrêter l'alcool, ayant reçu du baclofène à 30 mg par jour. La durée de suivi est d'environ 5 mois, 2 d'entre eux ont été jusqu'à 8 mois. 13 sur 14 ont complètement arrêté de boire et n'ont plus ressenti de *craving* pour l'alcool, un a diminué sa consommation de 50 à 3 verres par jour.

Même s'ils ne sont publiés que par trois équipes seulement, et qu'ils ne concernent à chaque fois que de petits effectifs de patients, ces premiers résultats sur l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence et la réduction du *craving* chez l'homme sont encourageants. Malgré tout, il semblerait que l'effet sur l'abstinence soit moins important lorsque le suivi dépasse les 4 semaines. Cela peut poser question : en effet dans ce type d'étude les patients sont vus en général une fois par semaine ce qui constitue un étayage important, sans compter les mesures psychothérapeutiques souvent associées au traitement médicamenteux. Il paraît difficile dans ces conditions de conclure avec certitude à une efficacité du traitement. D'ailleurs c'est ce qu'a montré Garbutt en 2010 (64) avec la publication d'un essai randomisé en double aveugle baclofène 10 mg x 3 par jour versus placebo portant sur 80 patients suivis sur 12 semaines. A l'issue de l'étude il n'y avait aucune différence significative entre le groupe baclofène et le groupe placebo pour la réduction de la dépendance à l'alcool (évaluée principalement par le pourcentage de jour avec consommation élevée). En revanche les données sur la tolérance du baclofène notamment chez les insuffisants hépatiques sont d'importance, et cela ouvre des portes quand à la prise en charge de l'alcoolodépendance chez les patients les plus fragiles.

### *3 Utilisation du baclofène sans limitation de doses : les premiers case-reports*

En 2005, le cardiologue français Olivier Ameisen publie dans *Alcohol & Alcoholism* un article relatant son expérience personnelle dans le traitement de l'alcoolodépendance (65). Après un parcours de soins de plusieurs années émaillé de nombreux traitements (Alcooliques anonymes, cures de sevrage, acamprosate à 2 g/jour, naltrexone à 50 mg/jour, disulfirame 500 mg/jour, baclofène à 180 mg/jour, topiramate à 300 mg/jour, benzodiazépines) et de nombreuses rechutes, il décide d'essayer à nouveau le baclofène mais cette fois sans limitation de doses. Il se base sur les travaux d'Addolorato de 2000 (57) et 2002 (58, 60) cités ci-dessus et montrant l'efficacité du

baclofène à 30 mg/jour (soit environ 0,5 mg/kg) pour réduire le *craving*, diminuer la consommation d'alcool et favoriser l'abstinence. Mais le Dr Ameisen va plus loin en se référant notamment aux travaux de l'équipe de Colombo (56, 66) sur modèle animal qui a montré une suppression de l'auto-administration d'alcool chez les rats pour des doses 10 fois plus élevées (environ 3 mg/kg). Après s'être documenté auprès de neurologues sur la possibilité d'utiliser le baclofène en toute sécurité pour des doses équivalentes à 3 mg/kg/jour chez l'homme, Olivier Ameisen se lance dans un essai d'auto-prescription du baclofène à haute dose (il se fixe comme limite supérieure 300 mg/jour si sa tolérance clinique le lui permet). Il fait l'hypothèse qu'à des doses équivalentes à 3mg/kg/jour, le baclofène devrait pouvoir supprimer le *craving* pour l'alcool (grâce à son action sur l'anxiété) et ainsi lui permettre d'atteindre l'abstinence sans « efforts ».

Il adopte le schéma posologique suivant : 30 mg/jour en 3 prises le premier jour avec une augmentation de 20 mg tous les 3 jours. Une prise optionnelle de 20 à 40 mg en une fois était ajoutée en cas de *craving* ou de stress. Il a progressivement adopté une répartition des doses « asymétrique » avec de plus fortes doses l'après midi et en soirée, quand le *craving* était habituellement plus intense. Au niveau des effets observés, il note : une diminution de l'anxiété et de la tension musculaire ainsi qu'un sommeil plus réparateur dès le premier jour. A J15, il note la disparition des rêves d'alcool et à J37, à la dose de 270 mg/jour (3,6 mg/kg), il ressent pour la première fois dans sa vie d'alcoolodépendant l'indifférence pour l'alcool. Il va maintenir cette dose durant 12 jours, puis va diminuer lentement la posologie afin de faire régresser la somnolence, principal effet indésirable engendré par le traitement chez lui. A J63, il atteint 120 mg/jour (1,6 mg/kg), sa dose de stabilisation (c'est à dire la dose minimale lui permettant de maintenir cette indifférence pour l'alcool). Il est à noter qu'il relate avoir eu recours à plusieurs reprises à la dose optionnelle de 20 à 40 mg en une prise. L'effet de cette prise en début de *craving* était l'atteinte d'un état de relaxation profonde dans l'heure (NB : à la dose seuil de 270 mg/jour, il n'avait plus besoin des prises optionnelles). Au moment de la publication de son article en octobre 2004, Olivier Ameisen était abstinent depuis 9 mois, libéré du besoin d'alcool.

Tout ceux qui s'intéressent de près ou de loin au domaine de l'alcoologie ont entendu parlé du case-report d'Olivier Ameisen. Il raconte son histoire plus en détail dans son livre *Le dernier verre* paru en 2008 (67). La médiatisation de cet ouvrage a permis à de nombreux patients souffrant d'addictions d'entendre parler du baclofène et de chercher à se le faire prescrire.

Il existe également un autre case-report d'utilisation du baclofène sans limitation de doses dans l'indication de l'aide au maintien de l'abstinence chez l'homme, il s'agit de celui publié par William Bucknam en 2006 dans *Alcohol & Alcoholism* (68). Le patient est cette fois un homme d'affaires de

59 ans qui connaît une très grande réussite professionnelle ainsi qu'une vie de famille stable et épanouie. Il ne présente pas d'autres addictions que l'alcool et n'a pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers, en revanche il existe une histoire familiale d'alcoololo-dépendance. Il a commencé à consulter Bucknam en mai 2005 alors qu'il avait déjà un suivi psychologique et psychiatrique pour prendre en charge un trouble anxio-dépressif, traité avec succès par paroxétine. Ce patient se considère comme alcoololo-dépendant mais présente une certaine aversion pour les groupes de soutien type Alcooliques Anonymes, il lui a déjà été conseillé de viser l'abstinence dans différents programmes comportementaux mais son objectif à lui est de pouvoir boire raisonnablement sans perdre le contrôle. En ce sens il a par le passé suivi le programme « Drinkwise » qui utilise des techniques cognitives et comportementales visant à permettre aux patients de boire avec modération s'ils choisissent de boire. Ce fut un échec pour lui.

Quand il arrive à la consultation de Bucknam, sa consommation est d'environ 35 verres par semaine et jusqu'à 12 verres en une seule occasion. Il prend de la naltrexone (100 mg puis 150 mg par jour), qui a eu un effet modéré mais de courte durée sur le *craving* pour l'alcool. Malgré l'absence d'efficacité, Bucknam lui a d'abord conseillé de poursuivre ce traitement à la même posologie et d'y ajouter 2 g par jour d'acamprosate. Après un mois, devant l'absence d'effet de cette bi-thérapie, une tentative de traitement par le topiramate fut essayée. Nouvel échec : aucun effet sur le *craving* avec en prime une perte du mot, effet indésirable rédhibitoire vu la profession du patient.

En septembre 2005, Bucknam lui prescrit alors du baclofène, la dose est augmentée progressivement sur un mois jusqu'à 100 mg/jour. A cette posologie, le patient rapporte une indifférence totale pour l'alcool et à la différence de son expérience avec la naltrexone, cet effet ne s'est pas dissipé dans le temps (dix mois de recul au moment de la publication du case-report). Il lui arrive en cas de stress d'augmenter ponctuellement la dose à 140 mg/jour. En dehors d'une sensation de relaxation modérée (pas de sédation), il n'a pas eu d'effets indésirables. Il a pu atteindre son objectif de consommation raisonnable : en cas d'alcoolisation, il ne dépasse jamais 12 verres par semaine (maximum 3 verres par occasions).

Il est à noter que devant cette amélioration de son état, une tentative d'arrêt de la paroxétine a été menée avec pour conséquence une recrudescence des symptômes anxio-dépressifs. Après un essai de traitement infructueux par la venlafaxine, la paroxétine a été ré-introduite. A la différence donc d'Olivier Ameisen, le patient de Bucknam n'a pas bénéficié de l'effet anxiolytique du baclofène, du moins pas suffisamment pour pouvoir arrêter son traitement par ISRS.

A noter également la publication par Agabio en 2007 (69) d'un cas d'alcoololo-dépendance chez un patient atteint de schizophrénie et traité avec succès par 75 mg de baclofène.

#### *4 Utilisation du baclofène sans limitation de doses : les séries de patients*

Dans la deuxième moitié des années 2000, le baclofène devient un sujet majeur de recherche pour certains. Les premiers essais d'Addolorato (57, 58, 59, 60, 62), Colombo (56, 66), Krupitsky(55) ainsi que les premiers case-reports cités ci-dessus (65, 68) incitent à penser que cette molécule pourrait jouer un rôle majeur dans le traitement des addictions en général et de l'alcoolodépendance en particulier. Malheureusement le baclofène est une « vieille » molécule, disponible en générique depuis plusieurs années et personne dans l'industrie pharmaceutique n'a véritablement d'intérêt à ce que le baclofène obtienne l'AMM dans l'aide au maintien de l'abstinence. Il faut donc compter sur des équipes indépendantes pour se lancer dans l'évaluation du baclofène à hautes doses.

Dès la publication de son livre en 2008, de nombreux patients contactent O.Ameisen et cherchent à se faire prescrire du baclofène pour soigner leur dépendance. Dans une démarche compassionnelle et scientifique, O.Ameisen et Renaud De Beaurepaire décident de commencer à prescrire ce traitement à des patients alcoolodépendants sévères qui le sollicitent. Ils rapportent les résultats de ce premier essai ouvert en 2010 dans les *Annales Médico Psychologiques* (70). Cet essai concerne 60 patients suivis pendant 3 mois et à qui on a prescrit le baclofène à des doses progressivement croissantes (augmentation de 30 mg par semaine) jusqu'à ce qu'ils atteignent une suppression ou une diminution de leur appétence pour l'alcool. Les auteurs choisissent d'adopter les critères d'évaluation suivants : sont considérés comme des « succès » les patients ayant réussi à atteindre l'abstinence, à contrôler leur consommation ou à la diminuer de 50%. Les « échecs » concernent les patients n'ayant pas réussi à reprendre le contrôle de leur consommation ou n'ayant pas réussi à réduire leur consommation.

A l'issue des 3 mois, 88% des patients sont dans la catégorie « succès » contre 12% dans la catégorie « échec ». Les doses nécessaires ont été très variables d'un patient à l'autre : de 15 mg/jour à 300 mg/jour avec une dose moyenne de 145 mg/jour, 2/3 des patients ont eu recours à des doses supérieures à 80 mg/jour.

80% des patients ont eu des effets indésirables, le plus souvent mineurs (sommolence, vertiges, insomnies, nausées/vomissements, troubles digestifs, troubles sensoriels, maux de tête et acouphènes). 20% des patients n'ont pas pu augmenter suffisamment les doses de traitement du fait de leur mauvaise tolérance. Plusieurs cas de dépression ont été rapportés, les auteurs posent la question de l'imputabilité de ces troubles au baclofène ou à des réaménagements psychologiques rapides dans un contexte d'indifférence à l'alcool souvent inédit et parfois terrifiant chez ces

patients. Les seuls cas d'évènements indésirables rapportés ont été des états confusionnels à chaque fois dans des cas de surconsommation d'alcool et de médicaments (benzodiazépines) en plus du baclofène.

Pascal Gache, un médecin alcoologue suisse, a lui aussi publié en 2010 les résultats d'une série de patients alcoolo-dépendants (71) à qui il a prescrit le baclofène entre 2006 et 2009. Pour 54 d'entre eux il dispose d'un recul d'une année sur le suivi et la prescription (il a inclus les patients ayant pris au moins un comprimé de baclofène).

Ses résultats sont les suivants :

- 26 patients (48%) ont arrêté de boire ou réduit leur consommation en dessous du seuil à risque faible de l'OMS
- 3 patients (5,5%) ont été perdu de vue et sont considérés comme des échecs
- 8 patients (15%) ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables
- 25 patients (46%) ont atteint la dose théorique de 3 mg/kg/jour, 18 patients (33%) ont pris une dose comprise entre 1 et 2,5 mg/kg/jour

En 2011, une équipe australienne (Dore et al.) publie une série de 13 patients atteints de comorbidités psychiatriques (non schizophréniques) et traités en ambulatoire par le baclofène dans le cadre de leur alcoolo-dépendance (72). Les durées de suivi varient de 4 jours à 27 mois et les doses prescrites de baclofène de 30 mg par jour à 270 mg par jour. Sur ces 13 patients, 7 ont atteint l'abstinence et 1 a réduit sa consommation à des niveaux raisonnables.

En ce qui concerne la tolérance, les effets secondaires les plus fréquents aux doses faibles étaient la somnolence et la sédation. Un patient a eu des douleurs dorsales sévères mais réversibles à 120 mg, un autre a été de somnolence, d'incontinence urinaire et d'étourdissements. Enfin, 2 patients s'étant intoxiqués avec un autre dépressif du SNC durant la première semaine de traitement ont dû être surveillés en urgence mais ont récupéré complètement.

En mars 2012, Laurent Rigal, Philippe Jaury et Renaud De Beaurepaire publient dans *Alcohol & Alcoholism* un nouvel essai ouvert observationnel (73) portant sur 181 patients souffrant d'alcoolisme et ayant consultés un des 2 praticiens entre octobre 2008 et novembre 2009 dans le but d'obtenir de l'aide dans la prise en charge de leur maladie. Il s'agit d'une analyse de l'efficacité du traitement de manière rétrospective après un an de suivi. Les patients cirrhotiques n'ont pas été exclus de l'étude et être sevré de l'alcool n'était pas un critère d'inclusion. Comme dans l'essai de De Beaurepaire et Ameisen (70), les posologies ont été augmentées progressivement jusqu'à obtenir une réduction ou suppression du *craving*. Deux critères de succès ont été définis : l'abstinence complète et la consommation raisonnable (c'est à dire inférieure à 40g d'alcool par jour pour un homme et 20g pour une femme).

49 patients sur les 181 ont été perdus de vue (changement de domicile, changement de numéro de téléphone avec impossibilité de les contacter à un an, patients ne désirant pas répondre au questionnaire téléphonique), leur consommation à un an n'a pas pu être évaluée. 4 décès sont à déplorer dans ce groupe de patients, aucun n'est imputable à la prise de baclofène.

Parmi les 132 patients analysables, on retrouve 63% d'hommes, la moyenne d'âge est de 47 ans et la consommation moyenne d'alcool en début de prise en charge est de 182g par jour. 12 patients ne remplissaient pas les critères de dépendance du DSM-IV, mais ils rencontraient tous au moins le critère de « perte de contrôle ». 80% des patients présentaient une co-morbidité psychiatrique, 85% d'entre eux avaient déjà été traités par au moins un des traitements ayant reçu l'AMM dans l'aide au maintien de l'abstinence et 44% étaient déjà aller au moins une fois en cure de sevrage.

A un an, sur les 132 patients analysables : 59% étaient totalement abstinentes, 21% avaient une consommation raisonnable et 20% buvaient toujours avec excès. En incluant les perdus de vue : 43% des patients étaient abstinentes, 15% avaient une consommation raisonnable, 14% étaient en échec et 28% étaient perdus de vue.

La posologie maximale sur l'année était en moyenne de 145 mg/jour et la posologie moyenne à un an était de 129 mg/jour.

Les patients perdus de vue ne différaient pas des autres patients selon les données bio-médico-psycho-sociales étudiées. Ils ont eu en moyenne 6,2 consultations, une durée de suivi de 5,6 mois et lors de leur dernière consultation avec le médecin 36% étaient abstinentes, 22% avaient une consommation raisonnable et 42% étaient en échec.

Par rapport à la tolérance du traitement, 86% des patients ont eu des effets indésirables. La plupart étaient bien tolérés, transitoires et apparaissaient au moment de l'augmentation des doses, certains apparaissaient avec les prises d'alcool concomitantes du traitement. Les effets les plus fréquemment retrouvés étaient : fatigue/somnolence, insomnies, vertiges, troubles digestifs. Aucun patient n'a du

être hospitalisé en raison de la survenue d'effets indésirables liés au baclofène. 6 patients ont tout de même arrêté le traitement en raison d'une mauvaise tolérance et 4 ont du limiter l'augmentation des doses avec pour conséquence une persistance partielle du *craving*.

En décembre 2012, Renaud de Beaurepaire publie de nouveaux résultats dans *Frontiers in Psychiatry* (74). Il s'agit d'une étude observationnelle de suivi de 100 patients (dont 67 faisaient partie de la cohorte de Rigal, Jaury et De Beaurepaire (73) citée ci-dessus) sur 2 ans. Tous les patients inclus étaient compliants (c'est à dire qu'ont été exclus les patients perdus de vue avant le troisième mois de suivi), appartenaient à la catégorie des « buveurs à risques élevés » selon l'OMS (plus de 6 verres par jour pour les hommes, plus de 4 verres par jour pour les femmes) et ont reçu des doses de baclofène progressivement croissantes sans limitation de doses dans le but d'atteindre un état d'indifférence à l'alcool.

Les résultats sont les suivants : à l'inclusion tous les patients étaient à « risque élevé » (100%). A 3 mois 50% étaient à « risque faible » (moins de 4 verres par jour pour un homme, moins de 2 pour une femme), 34% étaient à « risque modéré » (entre 4 et 6 verres pour un homme et entre 2 et 4 pour les femmes) et 16% étaient toujours à risques élevés. Les pourcentages de patients pour ces trois catégories étaient respectivement à 6 mois de 52%, 18% et 26%, à 1 an de 48%, 15%, 29% et à 2 ans de 50%, 12% et 25%.

92% des patients ont rapporté une diminution sans effort de leur motivation à boire à au moins un moment dans l'étude.

Parmi les 100 patients inclus à l'origine, 97 étaient toujours suivis à 6 mois, 92 à 12 mois et 87 à 2 ans. Il y a eu 2 décès, non imputables au baclofène.

A deux ans, 45 patients ont stoppé leur traitement : les 25 patients du groupe à « risque élevé », 10 des 12 patients du groupe à « risque modéré » et 10 patients du groupe à « risque faible ».

88% des patients ont eu des effets secondaires, tous bénins, les plus fréquemment rapportés sont : la fatigue (64%), les insomnies (31%), les vertiges (21%), les paresthésies (18%), les nausées/vomissements (17%), les altérations sensorielles (16%), les modifications de la libido (15%), les douleurs dont les céphalées (20%), les troubles digestifs (12%). Ces observations convergent avec celles faites lors de l'étude de Rigal, Jaury, De Beurepaire (73). 11 patients ont arrêté le traitement à cause des effets secondaires et 20 patients n'ont pas pu augmenter les doses suffisamment à cause de ces mêmes effets secondaires.

Les doses délivrées varient entre 20 et 330 mg par jour et la dose maximale moyenne est de 147 mg par jour, on retrouve là aussi les résultats de Rigal, Jaury et De Beaurepaire (73). Il est à noter qu'il existe dans cette cohorte une corrélation positive significative, aussi bien chez les hommes que chez

les femmes, entre la quantité d'alcool consommée au début du traitement et la posologie maximale nécessaire.

Il existe également une corrélation positive entre l'existence d'une comorbidité psychiatrique et une inefficacité du traitement. Cela est significatif à 3 et 6 mois mais non significatif à 1 an et à 2 ans, ce qui peut laisser à penser que la présence d'une comorbidité psychiatrique engendrerait un « délai » dans l'amélioration.

A deux ans, 10 patients du groupe à « risque faible » ont arrêté leur traitement et n'ont pas rechuté, d'autres ont diminué les doses mais ont expérimenté un retour du *craving* en dessous d'une certaine dose et 9 étaient toujours à leur « dose maximale ».

L'auteur précise également que si l'on considère les patients passés de la catégorie « risque élevé » à la catégorie « risque modéré » comme des réussites, ce qui est cohérent avec la notion de plus en plus répandue de réduction des risques, les pourcentages de succès sont alors de 84% à 3 mois, 70% à 6 mois, 63% à 1 an et de 62% à 2 ans. Il est remarquable de noter la grande stabilité des résultats entre la première et la deuxième année.

Renaud de Beaurepaire met en lumière autant les succès que les échecs du traitement et d'essayer de comprendre pourquoi, alors qu'un traitement semble efficace pour supprimer le *craving* (92% des patients ont rapporté une diminution sans effort de leur motivation à boire à au moins un moment dans l'étude), on retrouve encore 50% de buveurs excessifs à 2 ans. Il avance plusieurs pistes :

- certains patients ont été limité dans la posologie en raison de leur mauvaise tolérance aux effets indésirables du traitement,
- certains patients (il en cite 4 parmi les 100) semblent avoir été comme insensibles au baclofène (il pose tout de même la question de leur observance voir d'un déni des effets du traitement)
- enfin il constate que pour beaucoup de patients l'alcool a pris une telle place dans leurs vies que se défaire des rituels et habitudes liés aux alcoolisations régulières est une chose extrêmement difficile. En d'autres termes, il rappelle que dans toute maladie et encore plus en addictologie, la motivation du patient est un des facteurs essentiels à la réussite du traitement.

Ces 5 séries confirment l'intuition d'O.Ameisen (déjà reprise par W.Bucknam), à savoir qu'il semble y avoir un intérêt à prescrire le baclofène sans limitation de dose à des patients ayant un mésusage d'alcool (dépendants ou non). Cet intérêt est le suivant : à partir d'une dose seuil, l'appétence pour l'alcool disparaît, le patient peut alors faire le choix de l'abstinence sans le cortège de souffrances associées habituellement à une telle démarche.

### *5 Les sondages issus des associations de patients*

Le traitement de l'alcool-dépendance par le baclofène s'est répandu en grande partie de manière « virale », c'est à dire par le bouche à oreille entre patients, phénomène assez ancien que l'essor d'internet amplifie grandement. Très vite des associations de patients se sont constituées (*Aube, Baclofène*) et elles ont joué un rôle important dans la diffusion des informations à la fois auprès des professionnels de santé que des patients désireux de rencontrer des médecins prescripteurs.

Même si le niveau de preuve est bien loin d'une étude scientifique menée avec rigueur, l'association *Baclofène* a réalisé et publié un sondage auprès de ses adhérents afin d'avoir un retour de leurs expériences avec le baclofène. Malgré plusieurs biais, notamment que le fait que tous les participants soient adhérents d'une association qui milite pour la reconnaissance de ce traitement dans l'alcool-dépendance, cette enquête est extrêmement intéressante. Déjà, elle regroupe 1085 témoignages (841 alcool-dépendants et 244 proches) ce qui est 10 fois plus en terme d'effectif que les études citées ci dessus et 15% des participants ont commencé le traitement avant 2010 ce qui équivaut à un recul de 3 à 4 ans pour certains patients. Pour les 477 personnes ayant terminées le traitement (même si cela n'est pas précisé, je pense qu'il s'agit des patients qui ont terminé l'augmentation progressive des doses, c'est à dire qui ont soit atteint la dose seuil soit qui n'ont pas pu l'atteindre du fait des effets secondaires), 84% le considère comme un succès. Dans cette catégorie, 26% étaient abstinentes, 58% consommaient de façon occasionnelle et seuls 2% étaient au dessus du seuil de consommation à risque de l'OMS.

Parmi les 16% en échec, 60% ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables et 29% à cause d'un manque d'observance ou de problèmes psychologiques associés.

Il est intéressant de noter que la dose moyenne évolue de manière décroissante en fonction de la date de début du traitement : pour les personnes ayant commencées le traitement en 2012 elle est de 121 mg par jour, pour les personnes ayant commencées le traitement en 2011 de 112 mg par jour, pour les personnes ayant commencées le traitement en 2010 elle est de 96 mg par jour et pour les personnes ayant commencées le traitement en 2008-2009 elle est de 77 mg par jour. Cela confirme

ce qui avait été observé dans les études observationnelles citées plus haut, à savoir que la dose moyenne diminue lentement avec le temps, certains patients pouvant même arrêter le traitement (7% des patients ici, 15% des patients ayant commencé le traitement en 2008-2009). Pour ces patients Renaud de Beaurepaire n'hésite pas à parler de « guérison », ce qui semblait impensable il y a encore 4 ans dans le champ de l'alcoologie.

### *6 Les études contrôlées à venir*

Dans les publications citées ci dessus, il y a finalement peu d'essais contrôlés et ceux qui existent manquent souvent de pertinence par rapport à l'indication du baclofène sans limitation de dose dans l'aide au maintien de l'abstinence.

- dans son étude de 2002, Addolorato (60) n'inclut que 39 patients (20 recevant du baclofène, 19 du placebo), la durée de suivi est de 4 semaines et les patients du bras baclofène ne reçoivent que 30 mg par jour. Toutes ces limitations réduisent la portée des résultats.
- En 2004, Flannery (61) reprend le même protocole qu'Addolorato mais étend la durée de suivi à 12 semaines. Là aussi, la dose (30 mg par jour de baclofène), la durée et l'effectif (12 patients) sont insuffisants. De plus il n'y avait pas de groupe contrôle.
- L'essai contrôlé mené en 2007 par Addolorato (62) sur des patients alcoolo-dépendants atteints de cirrhose du foie comporte 84 patients. Mais là encore la dose de baclofène utilisée (30 mg par jour) est trop faible et la durée de suivi est toujours de 12 semaines.
- Enfin, l'essai mené par Garbutt en 2010 (64), avec 80 patients inclus sur 12 semaines et recevant 30 mg de traitement par jour pour le bras baclofène, comporte les mêmes limitations que les 3 autres.

Tous ces essais ont été construit sur le même modèle, il n'est donc pas étonnant qu'ils aient les mêmes limites. Devant la vive polémique entourant l'émergence du baclofène et le faible niveau de preuve apporté par les séries de patients, il semblait important que des essais contrôlés soient menés dans le but de valider scientifiquement ce que l'on observe en pratique, à savoir l'efficacité du baclofène à hautes doses pour aider les patients à atteindre une indifférence à l'alcool.

Malgré de nombreuses difficultés pour obtenir l'autorisation et le financement, 2 essais sont actuellement en cours :

- l'étude BACLOVILLE (essai thérapeutique pragmatique randomisé en double insu pendant un an en milieu ambulatoire, baclofène vs placebo), coordonnée par le Pr Jaury, qui comporte 320 patients suivis sur un an par 59 médecins, avec des posologies de baclofène pouvant aller jusqu'à 300 mg par jour.
- L'étude ALPADIR, sponsorisée par le laboratoire Ethypharm et coordonnée par le Pr Reynaud. Elle cherche à évaluer le taux d'abstinence à 6 mois chez des patients recevant 180 mg de baclofène par jour (vs placebo) associé à un suivi psychologique standardisé de type BRENDA. Notons que parmi les critères d'inclusion on retrouve la nécessité d'être sevré de l'alcool. La prise concomitante de traitements psychotropes ainsi que les comorbidités psychiatriques graves (schizophrénies, troubles bipolaires) constituent des critères d'exclusion.

Pour ces 2 essais qui sont toujours en cours, les résultats sont attendus fin 2014. Ils devraient servir d'arguments pour obtenir une AMM dans l'aide au maintien de l'abstinence pour le baclofène à hautes doses.

### *7 Les données sur la tolérance du baclofène dans le cadre de l'alcool-dépendance*

Au delà du suivi particulier de pharmacovigilance mentionné plus haut dont le baclofène est l'objet depuis 2011, il existe quelques données sur la tolérance du baclofène dans le cadre de l'alcool-dépendance. En effet, s'il est désormais bien établi qu'il s'agit d'un médicament non dangereux, son association à l'alcool est moins connue et il est primordial de l'étudier car dans le cadre du traitement de l'alcool-dépendance, les patients sont susceptibles de boire tout en prenant le baclofène (la très grande majorité des traitements étant conduits en ambulatoire).

L'équipe du Dr Evans a mené une expérience intéressante auprès de 18 personnes ayant un usage à risque d'alcool mais sans les critères de dépendance et qui ne cherchaient pas un traitement pour arrêter de boire (75). Le but de cette étude était d'observer les effets du baclofène séparément et combiné à ceux de l'alcool. Pour cela, les patients venaient au laboratoire et recevaient soit un placebo, soit 40 mg soit 80 mg de baclofène et 2h30 min plus tard ils devaient boire soit de l'alcool

soit un placebo (4 volumes de 150 ml à 20 minutes d'intervalle chacun). Plusieurs paramètres étaient étudiés parmi eux : la tension artérielle, le taux d'alcool dans l'air expiré, une échelle d'évaluation du *craving* (*l'Alcohol Craving Scale*), la *Visual Analog Scale* qui évaluait des éléments relatifs à l'humeur, aux symptômes physiques et aux effets du traitement ou de l'alcool, le *Drug Effect Questionnaire* qui évalue les effets liés à la prise d'une substance (ici baclofène et/ou alcool). Tous ces éléments d'évaluation constituaient la *Subjective Effects Battery*, elle était complétée par *l'Alcohol Effects Battery* (qui évalue plus spécifiquement les effets de l'alcool) et la *Performance Task Battery* (qui évalue selon 6 tâches l'apprentissage, la mémoire, le comportement psychomoteur et la vigilance). Les passations se faisaient 60 min avant la prise de baclofène/placebo, 60 min avant de boire et 60, 180 et 300 min après la prise d'alcool/placebo.

Les résultats observés sont les suivants :

- aucun effet indésirable n'a été observé
- que ce soit seul ou en association avec l'alcool, le baclofène ne semble pas présenter de risque d'abus
- aucun effet sur le *craving* n'a été observé à ces doses (les taux de base à l'ACS chez ces patients étaient faibles)
- le baclofène seul et l'alcool seul ont un impact négatif sur la sédation, la combinaison des deux augmentent cet impact
- le baclofène seul a un impact sur les tâches impliquant les fonctions motrices mais pas sur celles mettant en jeu la mémoire ou les repères temporels
- l'alcool seul modifie les performances à la plupart des tests effectués mais pour seulement deux d'entre elles les modifications sont amplifiées par l'association alcool-baclofène (une tâche de rappel immédiat portant sur des chiffres et une tâche attentionnelle).

Au final, si cette étude de laboratoire a de nombreuses limitations, elle met en lumière une fois de plus le bon profil de tolérance du baclofène y compris associé à l'alcool.

Il existe également un cas rapporté par Macaigne (76) en 2008 d'hépatite aiguë imputable au baclofène, chez une femme de 46 ans hospitalisée pour un sevrage en alcool. Le traitement par le baclofène avait été démarré à J+3 de son admission, les transaminases sont montées à respectivement 9N et 6,5N pour les ASAT et les ALAT. Leurs taux étaient normalisés 13 jours après

l'arrêt du traitement. Si ce cas est relativement bénin et semble isolé, il est intéressant de le prendre en considération car jusqu'à présent le baclofène était présenté comme un médicament sans risque hépatique ce qui avait son importance quand à sa prescription à une population fragile.

## CONCLUSION

Depuis les années 1990, le *craving* est au centre des préoccupations de la communauté scientifique en ce qui concerne l'alcoologie. L'hypothèse selon laquelle le *craving* jouerait un rôle clef dans la rechute chez les patients alcoolo-dépendants est une piste majeure pour la recherche de nouveaux médicaments dans l'aide au maintien de l'abstinence. Plusieurs traitements médicamenteux ont déjà reçu l'AMM dans cette indication (l'acamprosate et la naltrexone) et d'autres (comme le topiramate) permettent également de réduire le *craving*. Avec plusieurs années de recul sur ces traitements et malgré de nombreux efforts déployés par les patients, les soignants et les chercheurs, force est de constater que la morbi-mortalité liée à l'alcool n'a pas diminué. On peut penser que la simple réduction de l'envie impérieuse de boire n'est pas suffisante chez ces patients gravement dépendants. On peut également observer que les populations ciblées par les grands essais contrôlés sont souvent éloignées de la population de patients alcoolo-dépendants en pratique : les patients recrutés pour ces essais sont très souvent sevrés, motivés (la prise en charge psychologique fait en général partie du protocole), avec peu de comorbidités psychiatriques et sans traitements psychotropes associés. Si les résultats de ces essais ne sont pas à remettre en question, il n'est pas forcément étonnant de ne pas pouvoir les répliquer dans la population générale.

Or, parmi tous les traitements autorisés ou à l'essai ces dernières années, le baclofène est le seul à supprimer le *craving* chez l'animal. Cette suppression intervient à des doses élevées, 3 mg/kg/jour en moyenne chez le rat, là où les premières études chez l'homme utilisaient des doses relativement faibles (30 mg par jour soit 0,375 mg/kg/jour pour une personne de 80 kg), d'où des résultats encourageants mais finalement assez peu différents de ceux des autres molécules.

Le Pr Olivier Ameisen a eu le mérite d'observer cela en se documentant de manière quasiment exhaustive sur le baclofène, et le courage d'essayer sur lui même le protocole de soins qu'il avait imaginé en partant de ses observations.

Par la suite de nombreuses publications de cas ou de série de cas sont venues confirmer son hypothèse tout en apportant des éléments rassurants sur la tolérance du baclofène à haute dose et sur son association avec l'alcool.

De manière surprenante, la France est un des seuls pays où cette bonne nouvelle n'a pas fait l'unanimité dans la communauté scientifique, notamment dans le milieu de l'alcoologie. Des essais contrôlés en adéquation avec le protocole de soins utilisé en pratique dans le traitement de l'alcoolo-dépendance par le baclofène sont indispensables afin de pouvoir ramener des éléments rationnels acceptés par tous dans le débat.

## **DEUXIEME PARTIE :**

*Efficacité du baclofène à hautes doses dans une stratégie de réduction des risques chez les patients présentant un mésusage d'alcool.*

*Etude rétrospective observationnelle à 6 mois sur une cohorte de 81 patients.*

## **INTRODUCTION :**

Les éléments de la littérature cités dans la première partie ont incité bon nombre de praticiens à prescrire le baclofène à des patients alcoolo-dépendants. Parmi ces praticiens figure le Pr Bernard GRANGER, médecin psychiatre, chef du service universitaire de psychiatrie de l'hôpital TARNIER à Paris. Il se trouve qu'au cours de mon internat de psychiatrie j'ai été amené à travailler durant deux semestres dans son service. Lors de mon second passage en 2012, le nombre de demandes de patients souhaitant être traités par le baclofène a augmenté de manière exponentielle. En tant qu'interne du service j'ai été amené à participer à cette prescription, avec la supervision du Pr GRANGER. A la fin du semestre, en novembre 2012, nous avons constaté que la file active des patients alcoolo-dépendants recevant du baclofène était importante et il nous semblait important de documenter ce travail pour plusieurs raisons :

- Les premiers résultats exposés par le Pr Jaury, le Dr Rigal et le Dr De Beaurepaire (70, 73, 74) sont enthousiasmants et nous souhaitons voir si nous pouvions les répliquer au sein de notre cohorte de patients.
- En l'absence d'AMM ou de recommandation temporaire d'utilisation (RTU), il est important de rendre publiques toutes données pouvant permettre aux médecins de se faire une idée sur le baclofène, à la fois sur son efficacité, sa tolérance et ses modalités de prescription.

C'est pour cela que nous avons décidé de mener cette étude rétrospective d'évaluation de l'efficacité du baclofène chez 81 patients souffrant d'un mésusage d'alcool et traités pendant 6 mois par cette molécule.

## **OBJECTIFS :**

### *1 Objectif principal*

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du baclofène dans l'aide au maintien de l'abstinence et la diminution des risques chez des patients présentant un mésusage d'alcool, traités en ambulatoire pendant 6 mois.

Par diminution des risques on entend soit une consommation raisonnable telle que définie par l'OMS (c'est-à-dire 2 verres par jour maximum pour une femme, 4 pour un homme et moins de 14 verres par semaine pour une femme, 21 pour un homme) soit une diminution d'au moins 50% de la consommation initiale.

Il sera intéressant de noter si les résultats des études précédemment conduites par le Pr Jaury (73) ainsi que par le Dr De Beaurepaire (70, 74) peuvent être répliqués.

### *2 Objectifs secondaires*

Parmi les objectifs secondaires, nous souhaitons :

- Répertorier les différents effets secondaires, leurs doses moyennes d'apparition, leurs gravités et leurs conséquences sur la conduite du traitement. Il s'agit d'un point essentiel car de nombreux médecins sont réticents à utiliser le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance en raison d'une méconnaissance de son profil de tolérance à hautes doses. Là aussi nous avons pour but de comparer nos résultats avec ceux du Pr Jaury et de De Beaurepaire (70,73,74)
- Mettre à l'épreuve le nouveau paradigme de la consommation contrôlée d'alcool chez des patients alcoolodépendants traités par le baclofène. Les premiers essais (73, 74) concernant cette molécule ont montré que la stratégie de réduction des risques, c'est à dire d'une simple diminution de la consommation d'alcool chez des patients dépendants pouvait être stable dans le temps.

## **MATERIEL ET METHODE :**

### *1 Type d'étude*

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant des patients qui, entre le 1<sup>er</sup> Janvier et le 31 décembre 2012, ont débuté un traitement par le baclofène dans le cadre de leur mésusage d'alcool. Tous les patients ont été traités en ambulatoire dans le service universitaire de psychiatrie adulte de l'hôpital Tarnier à Paris dirigé par le Pr Granger.

### *2 Critères d'inclusion*

Tous les patients qui ont fait la demande d'être pris en charge pour leur maladie alcoolique et qui ont débuté un traitement par le baclofène dans le service entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2012.

### *3 Critères d'exclusion*

- Les patients qui sont arrivés à la consultation en ayant déjà commencé un traitement par le baclofène
- Les patients ayant débuté le traitement avant le 1<sup>er</sup> janvier 2012
- Les patients présentant une contre indication au baclofène
- Les mineurs et les femmes enceintes
- Les patients chez qui le baclofène a été prescrit pour une autre addiction que l'alcool (en revanche les patients présentant plusieurs addictions dont l'alcool ont été inclus, l'efficacité du traitement étant alors évaluée exclusivement sur l'évolution de la consommation d'alcool sous traitement)
- Les patients qui ont été suivi moins de 3 mois.

La volonté de cette étude est de coller au plus près de la réalité pratique, c'est pourquoi les patients présentant de co-addictions, des comorbidités psychiatriques ou somatiques n'ont pas été exclus. De même les patients prenant des traitements psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, régulateurs de l'humeur, psychostimulants) n'ont pas été exclus.

## **DEROULEMENT DE L'ETUDE :**

### *1 Intervenants*

Tous les patients ont été inclus et suivis en ambulatoire soit par le Pr Granger responsable du service de psychiatrie universitaire de l'hôpital Tarnier, soit par un interne en psychiatrie travaillant dans le service. Durant le temps de l'étude, 4 internes sont intervenus auprès des patients. Tous les patients étaient demandeurs d'une prise en charge par rapport à leur mésusage d'alcool et la très grande majorité d'entre eux venait spécifiquement pour démarrer un traitement par le baclofène.

### *2 La première consultation*

Lors de la première consultation, les patients se voyaient remettre et expliciter par le médecin un formulaire de consentement éclairé quand à la prescription du baclofène à haute dose. Ce formulaire abordait à la fois les aspects techniques de la prescription comme les effets indésirables possibles, les contre indications, les modalités d'arrêt du traitement si besoin, mais aussi les aspects légaux : il servait symboliquement de consentement écrit à la prescription hors AMM du baclofène.

### *3 Schéma posologique*

Comme il s'agit d'une étude rétrospective, il n'y a pas eu de protocole de prescription standardisé. Les patients commençaient en général tous le traitement à 30 mg par jour en 3 prises (soit un comprimé trois fois par jour) et la posologie était augmentée progressivement d'un comprimé tous les deux jours. Cette augmentation était adaptée à la tolérance du traitement par le patient : en cas d'effets secondaires importants, des paliers pouvaient être effectués. De même, l'augmentation pouvait être plus lente, là aussi en fonction de la tolérance des patients. A l'inverse il y a aussi eu des patients qui ont pris l'initiative d'augmenter la posologie plus rapidement que le schéma prescrit.

#### 4 Dose seuil et dose de stabilisation

L'objectif était d'atteindre la dose seuil, c'est à dire la dose minimale pour laquelle l'indifférence pour l'alcool apparaît, puis de diminuer progressivement la posologie jusqu'à une dose de stabilisation, soit la dose quotidienne la plus basse permettant de maintenir l'indifférence à l'alcool. La dose seuil est très souvent supérieure aux 80 mg par jour autorisés dans le cadre de l'AMM du baclofène dans l'indication du traitement de la spasticité musculaire. En revanche, les 3 mg/kg/jour théorisés par O.Ameisen (65) en s'inspirant des observations chez le rat (66) ne constituaient pas une « cible » thérapeutique. L'augmentation des doses s'arrête quand le patient éprouve une indifférence vis à vis de l'alcool. L'expérience montre que cette indifférence apparaît à des posologies très variables en fonction des personnes et à ce jour aucun facteur ne permet de prédire cette dose.

Dans le cas général, on maintient le patient à la dose seuil pendant plusieurs semaines puis on diminue lentement la posologie en surveillant la réapparition du *craving*. Chez certains patients néanmoins la dose quotidienne est diminuée rapidement jusqu'à la dose de stabilisation en raison d'effets secondaires difficiles à supporter.

Certains patients n'ont pas pu diminuer la posologie une fois la dose seuil atteinte sur la durée de l'étude, en raison d'une recrudescence du *craving* à la moindre suppression d'un comprimé. Enfin, certains patients n'ont pas pu atteindre la dose seuil, en raison en général soit d'une mauvaise tolérance soit d'une mauvaise observance.

#### 5 Fréquence du suivi

Là aussi il y a eu plusieurs cas de figure :

- Les patients ont été suivis en général tous les 15 jours le premier mois puis de manière plus espacée par la suite
- En raison du faible nombre de prescripteurs en France, certains patients sont venus de très loin en France (et même de l'étranger) pour avoir accès à ce traitement. Il est évident que la fréquence des consultations a été adaptée à leur disponibilité

- Les patients tolérant mal le traitement et chez qui une adaptation du schéma de prescription a été mise en place (augmentation plus lente des doses, modification de la répartition journalière des prises) ont été vu de manière plus rapprochée que les autres

## *6 Recueil des données*

De nombreuses données ont été recueillies concernant des variables sociales (âge, sexe, type de logement, situations familiale et professionnelle), médicales (antécédents psychiatriques, traitements en cours à l'inclusion, perturbation ou non du bilan hépatique à l'inclusion), addictologiques (addictions associées à l'inclusion, antécédents d'addictions, antécédents de traitements spécifiques pour l'alcool-dépendance qu'ils soient médicamenteux ou non) afin de caractériser au mieux la population étudiée.

Des données ont été recueillies également sur la consommation alcoolique des patients à l'inclusion : la fréquence des alcoolisations ainsi que la dose moyenne quotidienne et sa répartition dans la journée. Pour les patients ayant des consommations intermittentes, la dose indiquée est la dose lors des jours d'alcoolisation, nous n'avons pas fait de moyenne avec les jours sans alcool. Pour chaque patient il a été précisé si cette consommation dépassait ou non les critères de consommation raisonnable fixés par l'OMS et si il s'agissait d'un usage avec dépendance ou non.

Les données ont été recueillies à posteriori en relisant les observations médicales rédigées par les médecins ayant prescrit le traitement. Ce travail a été réalisé par un interne en psychiatrie ayant lui même participé à la prescription du traitement pour certains patients inclus dans notre étude. Ce recueil s'est fait à l'aide d'un listing afin de faciliter ce travail.

En plus des données citées ci dessus, nous avons recueilli :

- la date de début de traitement
- à 3 mois : la dose maximale, la dose en cours, le nombre de consultations et l'efficacité du traitement (auto évaluation du patient couplée à l'évaluation du médecin et à des examens para-cliniques non systématiques)
- à 6 mois : la dose maximale, la dose en cours, le nombre de consultations et l'efficacité du

traitement (selon la même méthode qu'à 3 mois)

- à chaque consultation : les effets secondaires rapportés par les patients ainsi que leur dose d'apparition
  
- pour chaque effet secondaire rapporté, nous avons noté la décision prise par le médecin parmi :
  - l'arrêt du traitement
  - la poursuite sans modification du traitement
  - la diminution de la posologie du baclofène ou la réalisation d'un palier dans l'augmentation des doses
  - la prescription d'un traitement symptomatique
  - l'hospitalisation
  - la modification de la répartition journalière de la dose.

### *7 Données manquantes*

En raison du caractère rétrospectif de cette étude, certaines données manquantes ont nécessité de réaliser des rappels téléphoniques afin de pouvoir compléter le listing.

Chez certains patients, des données ne pouvaient pas être récupérées, notamment le bilan hépatique pré traitement quand il n'avait pas été prescrit.

### *8 Les perdus de vue*

Nous avons considérés comme perdus de vue les patients qui ont accompli les trois premiers mois de traitement, qui ont disparu par la suite et pour qui les rappels téléphoniques n'ont pas pu aboutir (changement de numéro, impossibilité de joindre la personne). Nous avons tout de même récupéré les données quand à l'efficacité du traitement et au nombre de consultations au moment du dernier entretien notifié. Ils ont été comptabilisé comme des échecs.

Les patients qui ont poursuivi le traitement ailleurs que dans le service et qui ont pu être joints ont été inclus dans l'étude.

## *9 Evaluation du craving*

Contrairement à d'autres études, le *craving* n'a pas été évalué dans ce travail. Il a quasiment tout le temps été évalué par le praticien en début de traitement et au fur et à mesure des consultations mais de manière non standardisée. Il nous est apparu assez peu fiable de mesurer selon une échelle validée cet item à posteriori lors de la relecture des dossiers.

### **CARACTERISATION DE LA POPULATION ETUDIEE :**

#### *1 Nombre de sujets inclus*

A la fin de l'année 2012, 102 patients suivis en consultations dans le service avaient une prescription de baclofène et un mésusage d'alcool. Parmi ces 100 patients :

- 3 ont été perdus de vue avant la fin du 3ème mois
- 16 avaient commencé le traitement en dehors du service
- 1 patiente venait pour un sevrage en baclofène (prescrit initialement pour une alcoolo-dépendance)
- 1 patient avait des antécédents d'alcoolo-dépendance mais était traité par baclofène pour l'aider à se sevrer du subutex
- 81 patients répondaient aux critères d'inclusion définis ci-dessus.

#### *2 Répartition Hommes/Femmes et âges moyens*

Parmi les 81 patients inclus, on dénombre 53 hommes (65%) et 28 femmes (35%).  
Ce qui équivaut à un sex ratio H/F à 1,89.

L'âge moyen de la population étudiée est de 47 ans et 6 mois.

Les âges extrêmes sont 18 ans pour le plus jeune patient de l'étude et 67 ans pour le patient le plus âgé.

### *3 Situations familiales et professionnelles à l'inclusion*

Au niveau familial et social :

- 43 des patients étudiés vivaient en couple (54%, données manquantes pour deux patients)
- 22 d'entre eux avaient des enfants au domicile (28%)
- 67 avaient un logement indépendant (88%) et 9 vivaient chez leurs parents (12%). Les données sont manquantes pour 5 patients.
- Il n'y avait aucun patient en foyer ou sans domicile fixe.

Au niveau professionnel :

- 43 patients avaient un travail (56%, données manquantes pour 5 patients)
- 15 étaient au chômage (19%)
- 8 étaient retraités (10%)
- 6 étaient en arrêt de travail (7%)
- 3 étaient étudiants (4%)
- 2 étaient rentiers (2%)
- 2 étaient en invalidité (2%)

#### *4 Antécédents psychiatriques*

Parmi les patients suivis, 48 (59,2%) ont une ou plusieurs comorbidités psychiatriques. Pour rappel, dans la cohorte de Renaud De Beaurepaire (74), dont il a publié les résultats en 2011, 59% des patients avaient une ou plusieurs comorbidités psychiatriques. Dans la cohorte du Pr Jaury et du Dr Rigal (73), ce chiffre était de 80%.

On retrouve dans notre cohorte des antécédents de:

- dépression pour 23 patients (28,4% de tous les patients, 48% des patients présentant des comorbidités psychiatriques)
- trouble anxieux pour 14 patients (17,3% ; 29%)
- trouble du comportement alimentaire pour 7 patients (2 antécédents d'anorexie restrictive et 5 de boulimie) (8,6% ; 15%)
- trouble bipolaire pour 6 patients (7,4% ; 12,5%)
- trouble de la personnalité pour 6 patients (7,4% ; 12,5%)
- schizophrénie pour 2 patients (2,5% ; 6,25%)
- trouble hyperactif avec déficit de l'attention pour 1 patient (1,2% ; 2%)
- trouble du sommeil pour 1 patient (1,2% ; 2%)

## *5 Traitements médicamenteux associés à l'inclusion*

Comme nous l'avons précisé auparavant, la prise concomitante d'un ou plusieurs autres traitements, y compris psychotropes, n'était pas un critère d'exclusion. Nous recensons donc à l'inclusion:

- 22 patients ne prenant aucun autre traitement (27,1%)
- 12 patients ayant un (ou plusieurs) traitement non psychotrope seul (14,8%)
- 48 patients prenant au moins un traitement psychotrope (associé ou non à un traitement non psychotrope) (59,3%)

Parmi les traitements psychotropes retrouvés à l'inclusion figurent :

- les anxiolytiques (chez 35 des 48 patients prenant des psychotropes à l'inclusion, soit 73%)
- les hypnotiques (20, 42%)
- les ISRS (16, 33%)
- les autres antidépresseurs (14, 29%)
- les neuroleptiques (8, 17%)
- le lithium (3, 6%)
- les antiépileptiques (2, 4%)
- l'acamprosate (2, 4%)
- la naltrexone (1, 2%)
- le subutex (1, 2%) et le methyphenidate (1, 2%)

## *6 Les addictions associées*

Au moment de l'inclusion, 44 patients (54,3%) n'ont aucun antécédent d'addiction ni aucune addiction associée à leur trouble alcoolique.

37 patients (45,7%) présentent donc une ou plusieurs addictions (en cours ou sevrées) associées à leur mésusage d'alcool.

Au niveau des addictions sevrées on retrouve :

- le tabac chez 35 patients (soit chez 95% des patients présentant des addictions associées)
- le cannabis chez 14 patients (38%)
- la cocaïne chez 7 patients (19%)
- les drogues de synthèse chez 5 patients (13%)
- l'héroïne chez 4 patients (11%)
- les achats compulsifs chez 4 patients (11%)
- les benzodiazépines chez 4 patients (11%)
- les opiacés chez 3 patients (8%)
- le sexe chez 2 patients (5%)
- le travail chez 1 patient (3%)

Au niveau des addictions toujours actives au moment de l'inclusion on retrouve :

- le tabac chez 29 patients (78%)
- le cannabis chez 10 patients (27%)
- la cocaïne chez 3 patients (8%)
- les achats compulsifs chez 3 patients (8%)
- les drogues de synthèse chez 2 patients (5%)
- les benzodiazépines chez 1 patient (3%)
- les opiacés chez 1 patient (3%)
- le sexe chez 1 patient (3%)

### **CARACTERISATION DE LA POPULATION ETUDIEE PAR RAPPORT A L'ALCOOL :**

#### *1 Antécédents de traitements*

36 patients (44,4%) n'ont jamais été traités pour leur mésusage d'alcool.

Pour les 45 autres patients (55,6%) :

- 33 (41% des patients, 73% des patients traités antérieurement) ont déjà fait au moins une cure de sevrage. 20 (25% ; 44%) ont fait au moins une cure sans jamais prendre de traitement pour aider au maintien de l'abstinence et 13 (16% ; 29%) ont fait au moins une cure et ont reçu des traitements médicamenteux visant au maintien de l'abstinence
- 21 patients (26% ; 47%) ont déjà reçu au moins un des trois traitements ayant reçu l'AMM dans l'indication de l'aide au maintien de l'abstinence. 16 ont reçu de l'acamprosate (20% ; 36%), 9 de la naltrexone (11% ; 20%) et 3 du disulfirame (4% ; 7%)

- 5 patients (6% ; 11%) ont déjà pris du baclofène
- 8 patients (10% ; 18%) ont déjà fréquenté ou fréquentent toujours des groupes d'entraide type Alcooliques Anonymes
- 1 patient s'était vu prescrire un ISRS par un alcoologue pour l'aider dans sa dépendance et en avait ressenti certains bienfaits.

## *2 Répartition temporelle des alcoolisations*

- 65 patients (80%) s'alcoolisaient quotidiennement avant la mise en route du traitement
- 10 patients (12%) s'alcoolisaient de manière intermittente (les patients classés dans cette catégorie sont ceux qui ne s'alcoolise pas selon un rythme régulier mais qui présentent fréquemment des alcoolisations massives avec perte de contrôle)
- 1 patient (1%) ne s'alcoolisait que les week end
- 1 patient (1%) ne s'alcoolisait que les jours de semaine
- Les données sont manquantes pour 4 patients (5%)

## *3 Dose moyenne d'alcool ingérée*

La dose moyenne d'alcool ingérée au cours d'une alcoolisation pour les patients de l'étude est de 172g (195g pour les hommes, 134g pour les femmes).

Pour les patients qui consomment de manière intermittente, la dose retenue est celle ingérée lors des jours d'alcoolisation massive, les jours sans alcool n'ont pas été pris en compte.

Les données sont manquantes pour 8 patients.

#### *4 Seuils OMS et dépendance*

Un patient (1%) a commencé le traitement en étant sevré depuis plusieurs semaines (il voulait essayer le baclofène afin de ne plus ressentir l'envie de boire) mais au prix d'efforts intenses. Sa consommation a donc été chiffrée à 0g d'alcool par jour.

A l'exception de ce patient et de 2 autres hommes ayant une consommation à risque modéré (entre 41 et 60g d'alcool par jour pour un homme), les 74 autres patients (96%) avaient une consommation à risque élevé selon l'OMS en début de traitement. Les données étaient disponibles pour 77 de nos 81 patients.

Chez ces mêmes 77 patients, 76 (99%) avaient les critères du DSM IV de dépendance à l'alcool. 1 patient (1%) ne les avait pas et présentait donc un usage nocif d'alcool sans dépendance.

#### *5 Bilans hépatiques initiaux*

31 patients n'ont pas eu de bilan hépatique en début de traitement.

Sur les 50 patients ayant eu un bilan hépatique à l'initiation du traitement, 28 (56%) avaient un bilan hépatique perturbé et 22 avaient un bilan hépatique normal (44%).

Nous avons retenu comme « perturbations hépatiques » : une élévation des CDT, une élévation des GGT couplée à celle des CDT, une élévation au moins deux fois supérieure à la normale des transaminases signant une cytololyse, une stéatose ou une fibrose hépatique à l'échographie abdominale.

## **ANALYSE DES RESULTATS A 3 MOIS :**

### *1 Dose moyenne à 3 mois*

La dose moyenne à 3 mois de traitement est de 152 mg par jour. La dose la plus faible étant 0 mg par jour et la dose la plus élevée de 450 mg par jour.

Les 2 patients qui ne prennent plus de traitement à 3 mois n'ont pas été exclus de l'étude ou considérés comme des arrêts de traitement. En effet, pour le premier patient, il s'agit d'une femme de 41 ans qui a eu comme effet indésirable une somnolence importante à 60 mg par jour, ce qui l'a amenée à arrêter le traitement puis à le reprendre à plusieurs reprises. Au 3ème mois elle ne prenait plus le traitement, n'était pas abstinente mais avait normalisé sa consommation en dessous du seuil OMS de consommation à faible risque. Au 6ème mois, elle prenait 80 mg par jour de baclofène et était abstinente.

La deuxième patiente est une femme également, de 54 ans à l'inclusion, chez qui l'observance était mauvaise. A 3 mois elle ne prenait plus le traitement après avoir atteint les 90 mg par jour et le traitement était un échec chez elle. Au 6ème mois, elle avait repris le traitement, était à la dose de 60 mg par jour et sa consommation avait diminué de plus de 50% par rapport à sa consommation initiale.

### *2 Dose maximale à 3 mois*

La dose maximale moyenne atteinte au cours des 3 premiers mois était de 164,2 mg par jour, soit 12,2 mg par jour de plus que la dose moyenne à 3 mois (la dose moyenne à 3 mois était donc inférieure à la dose maximale atteinte de 7,4% environ).

### *3 Nombre de consultations à 3 mois*

Le nombre moyen de consultations à 3 mois était de 5,3 consultations. Avec des valeurs extrêmes à 1 pour le nombre le plus faible et 11 pour le plus élevé.

#### *4 Efficacité à 3 mois*

A 3 mois les résultats sont les suivants (80 patients, pour une patiente nous n'avons pas les résultats à 3 mois mais seulement ceux à 6 mois) :

- 60 patients ont réduit leur consommation d'au moins 50%, soit 75% de succès selon le critère principal de jugement de notre étude
- 46 patients (57,5 % des patients) ont une consommation à risque faible selon l'OMS
- 24 patients (30%) sont complètement abstinents
- 20 patients (25%) sont en échec

*NB : la catégorie « réduction d'au moins 50% de la consommation initiale » englobe la catégorie « consommation à faible risque » qui elle même englobe la catégorie « abstinente »*

Le baclofène, en supprimant l'envie de boire chez certains patients, rend possible une consommation raisonnable, c'est à dire sans risques pour la santé. Cela était impensable auparavant et il faut cependant bien l'avoir à l'esprit quand on regarde ces résultats, en effet, la persistance d'une consommation épisodique d'alcool ne signifie pas à priori un risque de rechute élevé. Nous verrons que la consommation de ces patients est plutôt stable voire diminue avec le temps, comme l'a déjà montré le Dr De Beaurepaire (74).

La catégorie qui correspond à une réduction de la consommation d'au moins 50% est forcément beaucoup plus hétérogène que les 3 autres. Parmi les 14 patients qui y sont classés, on retrouve à la fois des patients qui ont encore une consommation d'alcool à risque élevé et des patients qui boivent de façon très modérée mais qui ponctuellement peuvent être au dessus des 4 verres par jour pour un homme (ou 2 verres pour une femme).

## **ANALYSE DES RESULTATS A 6 MOIS :**

### *1 Dose moyenne à 6 mois*

La dose moyenne à 6 mois est de 169,3 mg par jour, la dose la plus faible étant de 0 mg par jour (un patient ne prend plus le traitement qu'en *si besoin*) et la dose quotidienne la plus élevée de 450 mg.

Un patient a poursuivi le traitement de manière discontinue, en « si besoin » après avoir été à 150 mg par jour de baclofène, cela n'était pas en rapport avec des effets indésirables du traitement.

3 patients ont arrêté le traitement à 6 mois :

- un homme de 20 ans qui avait des difficultés d'observance importante. Il était auparavant parvenu à la dose quotidienne de 180 mg de baclofène en ayant connu des effets indésirables en début de traitement (notamment des douleurs abdominales, musculaires et une irritabilité à la posologie de 30 mg par jour qui avaient entraîné une augmentation plus lente des doses). Il avait réussi à réduire sa consommation initiale (400 g d'alcool par jour) de plus de 50% au 3ème mois
- une femme de 57 ans qui a arrêté le traitement en raison d'effets indésirables trop importants à la dose de 150 mg par jour. A 3 mois elle était à la dose de 120 mg par jour, sa consommation d'alcool était à faible risque (moins de 2 verres par jour), elle avait alors pu diminuer la dose jusqu'à 90 mg par jour. A cette dose les envies de boire sont revenues au moment des fêtes de fin d'année. Elle a alors dû augmenter les doses jusqu'à 150 mg par jour et a alors été gênée par des effets indésirables : une grande irritabilité et une crise d'anorexie chez une patiente aux antécédents d'anorexie restrictive
- une femme de 50 ans qui a arrêté le traitement en raison d'une gêne respiratoire au 4ème mois de traitement. Elle se trouvait alors à 60 mg par jour (après avoir été au maximum à 110 mg par jour) et avait réduit sa consommation initiale de plus de 50%.

## *2 Evolution de la dose maximale à 6 mois*

A six mois, la dose maximale atteinte par les patients est en moyenne de 194,4 mg par jour, soit 25,10 mg de plus que la dose moyenne à 6 mois (la dose moyenne à 6 mois est donc inférieure de 17% à la dose maximale atteinte par les patients).

## *3 Nombre de consultations à 6 mois*

Le nombre moyen de consultations à 6 mois est de 8 avec des valeurs extrêmes à 14 pour le maximum et 2 pour le minimum.

## *4 Perdus de vue à 6 mois :*

Selon nos critères, il ne pouvait pas y avoir de perdus de vue à 3 mois puisque les patients qui n'allaient pas au bout des trois premiers mois de traitement n'étaient pas inclus dans l'étude.

En revanche à 6 mois on compte 2 perdus de vue, dans les 2 cas il s'agit de personnes qui ne sont pas revenues consulter après les 3 mois et qui n'ont pas répondu aux rappels téléphoniques (plusieurs rappels ont été effectués pour chacun d'eux). On retrouve donc :

- un homme de 45 ans dont la consommation en début de traitement était de 200g d'alcool par jour. Il avait déjà reçu des traitements par l'acamprosate et la naltrexone et avait déjà effectué des cures de sevrage. A 3 mois, il était à 90 mg de baclofène par jour (ce qui était également sa dose maximale), avait eu 5 consultations et était abstinent. Au niveau de sa tolérance du traitement, plusieurs effets secondaires étaient apparus à la dose de 90 mg (Insomnies, vertiges, constipation, altération du goût), aucun d'entre eux n'avait entraîné de modification dans le traitement.
- le deuxième perdu de vue est une femme de 37 ans dont la consommation pré traitement n'était pas connue, elle n'avait jamais bénéficié d'un traitement médicamenteux pour sa dépendance à l'alcool en revanche elle avait déjà fait une cure de sevrage. A 3 mois, elle était à 70 mg par jour de baclofène (ce qui constituait également sa dose maximale) et était elle aussi abstinente. Elle avait eu des oedèmes des membres inférieurs à la dose de 60 mg qui avaient entraîné un palier plus long à cette dose le temps que les oedèmes régressent. A 70 mg, elle avait parfois des coups de barre qui n'avaient pas entraîné de modification dans la prise du traitement.

Ces deux patients ont été comptabilisés comme des échecs à 6 mois.

### 5 Efficacité à 6 mois :

A 6 mois, les résultats sont les suivants (81 patients) :

- 67 patients (83%) ont réduit leur consommation initiale d'au moins 50%
- 55 patients (68%) ont une consommation à faible risque selon l'OMS
- 23 patients (28%) sont complètement abstinents
- 14 patients (17%) sont en échec

Tableau 3 Résumé des principaux résultats à 3 et 6 mois concernant l'efficacité du traitement.

	<b>Abstinents</b>	<b>Risque faible OMS</b>	<b>Réduction des risques</b>	<b>Echecs</b>	<b>Total</b>
<b>A 3 mois</b>	24 (30%)	22 (27,5%)	14 (17,5%)	20 (25%)	80
<b>A 6 mois</b>	23 (28%)	32 (40%)	12 (15%)	14 (17%)	81

La catégorie « Risque faible OMS » correspond aux patients ayant une consommation raisonnable soit à faible risque pour la santé selon l'OMS. La catégorie « Réduction des risques » correspond aux patients ayant toujours une consommation excessive (supérieure au seuil à faible risque de l'OMS) mais qui ont réussi à diminuer leurs consommations initiales d'au moins 50%. Les données sur l'efficacité sont manquantes à 3 mois pour 1 patient.

## **EVOLUTION DES PATIENTS ENTRE 3 ET 6 MOIS :**

### *1 Devenir des patients en échec à 3 mois*

Parmi ces 20 patients, à 6 mois :

- 14 patients (70%) ont réduit leur consommation initiale d'au moins 50%
- 6 patients (43%) ont une consommation à faible risque telle que définie par l'OMS
- 5 patients (25%) sont complètement abstinents
- 6 patients (30%) sont toujours en échec

### *2 Devenir des patients qui avaient réduit leur consommation d'au moins 50% à 3 mois (mais qui étaient toujours au dessus d'une consommation à faible risque d'après l'OMS)*

A 3 mois, 14 patients avaient réduit leur consommation initiale d'au moins 50% sans toutefois passer sous le seuil des 4 verres par jour pour les hommes ou des 2 verres par jour pour les femmes. Il est intéressant de regarder comment ces patients ont évolué avec le temps car on pourrait penser que la persistance d'une consommation élevée (au moins à risque modéré) les rend plus vulnérables aux rechutes.

Nous constatons les évolutions suivantes :

- 3 patients (21%) sont en échec. Il s'agit de deux des trois patients décrits plus haut qui ont arrêté le traitement
- 3 patients (21%) des patients sont toujours au même stade, c'est-à-dire celui de la réduction des risques avec une consommation toujours inférieure à au moins 50% de la consommation initiale mais toujours supérieure à une consommation à risque faible

- 8 patients (58%) ont une consommation qui est devenue inférieure au seuil OMS d'une consommation à risque faible. Parmi ces 8 patients, 2 (14%) sont complètement abstinents.

Autrement dit, 58% des patients qui avaient réduit significativement leur consommation d'alcool à 3 mois mais qui étaient toujours à des niveaux de consommation qui comportaient des risques pour leur santé, sont à présent à des niveaux de consommation raisonnable.

*3 Devenir des patients qui avaient une consommation à faible risque à 3 mois (mais qui n'étaient pas abstinents)*

A 3 mois il y avait un sous groupe de 22 patients qui avaient une consommation raisonnable c'est à dire inférieure au seuil à faible risque de l'OMS. Ces 22 patients n'étaient pas abstinents. Là aussi il s'agit d'un sous groupe dont le devenir nous intéresse tout particulièrement, en effet le baclofène amène un nouveau paradigme dans le traitement de l'alcoolodépendance puisqu'il permet une consommation contrôlée. Cette persistance d'une consommation régulière mais raisonnable était traditionnellement proscrite des soins en alcoologie puisqu'incompatible avec la notion même de dépendance.

Renaud de Beaurepaire dans son article de 2011 (74) expliquait également que selon lui la période des 3 premiers mois de traitement constituait une sorte « d'état de grâce » pendant lequel beaucoup de patients étaient améliorés dans les études sur les traitements d'aide au maintien de l'abstinence (même ceux recevant un placebo).

Pour ces deux raisons il est intéressant d'observer l'évolution des patients de ce sous groupe de notre cohorte.

- 1 patient (4%) qui avait une consommation inférieure au seuil à faible risque de l'OMS à 3 mois est en échec à 6 mois
- 2 patients (9%) de ce sous groupe ont une consommation supérieure au seuil OMS à faible risque mais inférieure d'au moins 50% à leur consommation initiale
- 19 patients (86%) ont toujours une consommation inférieure au seuil et 5 d'entre eux (23%) sont complètement abstinents à 6 mois

18% des patients de ce sous groupe ont donc augmenté leur consommation entre le 3ème et le 6ème, ce qui peut correspondre à ce que décrivait Renaud de Beaurepaire. En revanche 82% des patients ont maintenu le même rythme de consommation (et 18% sont devenus abstinentes) ce qui confirme le paradigme de la consommation raisonnable et donc de la suppression de la dépendance par le baclofène.

#### *4 Devenir des patients abstinentes à 3 mois*

24 patients étaient abstinentes à 3 mois, à 6 mois :

- 21 (87,5%) ont une consommation à faible risque dont 10 (42%) sont toujours abstinentes
- 3 (12,5%) sont en échec

#### **TOLERANCE DU TRAITEMENT :**

Comme cela a été montré dans la plupart des publications précédentes concernant le baclofène à hautes doses, il existe de nombreux effets indésirables liés au traitement. Ces effets sont en général bénins et transitoires, leur apparition étant liée très souvent à la phase d'augmentation du traitement. Les différents effets indésirables rencontrés par les patients de notre étude sont rapportés dans le tableau ci-dessous (*tableau 4*).

Tableau 4 : Les différents effets secondaires répertoriés durant l'étude classés par fréquence d'apparition

Effets secondaires	Nombre de patients concernés	Dose moyenne d'apparition	Arrêt du traitement	Poursuite du traitement sans modifications	Diminution ou réalisation d'un palier	Modification de la répartition des prises	Traitement symptomatique	Hospitalisation
Insomnies	43	140 mg	0	11 (24%)	3 (6%)	0	32 (70%)	0
Fatigue	28	117 mg	0	23 (82%)	5 (18%)	0	0	0
Somnolence	23	113 mg	1 (4%)	20 (88%)	1(4%)	1 (4%)	0	0
Vertiges	23	130 mg	0	17 (74%)	6 (26%)	0	0	0
Nausées, vomissements	16	114 mg	0	13 (76%)	2 (12%)	1 (6%)	1 (6%)	0
Paresthésies	15	152 mg	0	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	0	0
Etat d'excitation	13	147 mg	0	9 (69%)	3 (23%)	0	1 (8%)	0
Sécheresse buccale	10	175 mg	0	6 (60%)	2 (20%)	0	2 (20%)	0
Coup de barre	9	121 mg	0	7 (78%)	2 (22%)	0	0	0
Sensorialité altérée	9	113 mg	0	7 (78%)	2 (22%)	0	0	0
Acouphènes	8	176 mg	0	5 (62%)	2 (25%)	1 (13%)	0	0
Hypersudation	8	127 mg	0	6 (75%)	2 (25%)	0	0	0
Diminution de la libido	7	166 mg	0	6 (86%)	0	1 (14%)	0	0
Anorgasmie	6	178 mg	0	5 (83%)	0	1 (17%)	0	0
Céphalées	6	107 mg	0	4 (66%)	1 (17%)	0	1 (17%)	0
Augmentation de l'appétit	5	186 mg	0	4 (80%)	0	0	1 (20%)	0
Cauchemars	5	138 mg	0	3 (60%)	2 (40%)	0	0	0
Dépression	5	160 mg	0	0	0	0	5 (100%)	0
Douleurs abdominales	5	120 mg	0	2 (40%)	1 (20%)	0	2 (40%)	0
Douleurs musculaires et articulaires	5	112 mg	0	1 (20%)	2 (40%)	0	2 (40%)	0
Altération de la vigilance	4	127 mg	0	3 (75%)	1 (25%)	0	0	0
Faiblesse musculaire	4	165 mg	0	4 (100%)	0	0	0	0
Virage de l'humeur	4	237 mg	0	0	1 (25%)	0	0	3 (75%)
Tremblements	4	110 mg	0	3 (75%)	1 (25%)	0	0	0
Troubles de l'érection	4	195 mg	0	2 (50%)	0	1 (25%)	1 (25%)	0
Troubles de l'accommodation	4	137 mg	0	1 (25%)	3 (75%)	0	0	0
Bouffées de chaleur	3	100 mg	0	2 (67%)	1 (33%)	0	0	0
Constipation	3	120 mg	0	1 (33%)	0	0	2 (67%)	0
Diarrhée	3	147 mg	0	1 (33%)	0	0	2 (67%)	0
Diminution de l'appétit	3	170 mg	1 (33%)	2 (67%)	0	0	0	0
Eruption cutanée	3	290 mg	0	2 (67%)	0	0	1 (33%)	0
Incontinence urinaire, impériosités	3	110 mg	0	2 (67%)	1 (33%)	0	0	0
Jambes cotonneuses	3	100 mg	0	3 (100%)	0	0	0	0
Troubles de la concentration	3	113 mg	0	2 (67%)	1 (33%)	0	0	0
Troubles de la mémoire	3	110 mg	0	3 (100%)	0	0	0	0
Epistaxis	2	65 mg	0	2 (100%)	0	0	0	0
Mouvements involontaires	2	165 mg	0	2 (100%)	0	0	0	0
Oedèmes des membres inférieurs	2	60 mg	0	0	2 (100%)	0	0	0
Prurit	2	30 mg	0	0	0	0	2 (100%)	0
Syndrome confusionnel	2	210 mg	0	0	1 (50%)	0	0	1 (50%)
Troubles de l'équilibre	2	130 mg	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0
Troubles respiratoires	2	105 mg	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0	0
Augmentation de la libido	1	160 mg	0	1 (100%)	0	0	0	0
Brûlures muqueuses	1	60 mg	0	1 (100%)	0	0	0	0
HTA	1	150 mg	0	0	0	0	1 (100%)	0
Hypotension artérielle	1	240 mg	0	1 (100%)	0	0	0	0
Palpitations	1	100 mg	0	1 (100%)	0	0	0	0
Tachycardie	1	140 mg	0	0	0	0	1 (100%)	0
Troubles de l'élocution	1	80 mg	0	0	1 (100%)	0	0	0
<b>Total</b>	<b>321</b>		<b>3 (1%)</b>	<b>201 (62%)</b>	<b>51 (16%)</b>	<b>7 (2%)</b>	<b>57 (18%)</b>	<b>4 (1%)</b>

NB : Il y a 321 effets secondaires rapportés pour 323 « interventions » car pour deux patients il y a eu à la fois un traitement symptomatique de délivré et un palier dans l'augmentation du baclofène.

## *1 Quelques observations sur les effets indésirables observés*

Plusieurs observations sont à faire :

- les effets liés au caractère sédatif du traitement ont été divisés en 3 catégories :
  - la fatigue : sensation relativement stable sur la journée, souvent rapportée par les patients comme un « manque d'énergie ».
  - la somnolence : tendance à s'endormir quand le patient cesse ses activités
  - les coups de barre : envie irrésistible de dormir survenant en général une heure après une prise du traitement.

Si on regroupe ces 3 catégories en une seule, les effets sédatifs du baclofène sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés, devant les insomnies.

- les états d'excitation ont été rapportés très souvent en début de traitement ou à des doses modérées (147 mg en moyenne), à l'exception d'un patient ils n'ont pas nécessité de traitement symptomatique. Parfois les patients parlaient d'irritabilité pour décrire cet état. Ces patients n'avaient pas d'antécédents de trouble de l'humeur
- les états hypomaniaques (catégorie dans laquelle on retrouve également 3 virages maniaques) sont intervenus pour des posologies généralement plus élevées que les états d'excitation (en moyenne 237 mg), chez des patients bipolaires connus ou qui ont été diagnostiqués à cette occasion. Tous les cas ont nécessité un traitement symptomatique et 3 des 4 cas ont été hospitalisés en psychiatrie pour traiter ce trouble de l'humeur
- le patient qui a été hospitalisé pour un syndrome confusionnel sous baclofène s'était massivement alcoolisé dans le même temps. Il a passé une nuit dans un service d'accueil d'urgence et a poursuivi le traitement par la suite

## 2 Analyse des résultats

- 96% des patients de notre étude ont rapporté au moins effet indésirable du baclofène durant les 6 premiers mois de leur suivi. Seuls 3 de nos 81 patients ont eu une tolérance parfaite du traitement
- 3 patients ont arrêté le traitement à cause d'une mauvaise tolérance, soit 4% des patients. Rapporté au nombre d'effets secondaires constatés, on peut dire également qu'1% des 321 effets secondaires rapportés ont entraîné un arrêt du traitement. Pour 2 de ces 3 patients (celui qui a arrêté le traitement à cause d'une somnolence excessive et celle qui a arrêté le traitement à cause d'une gêne respiratoire) on ne peut pas parler d' « effets secondaires graves » pour autant, on est plus en présence d'effets inconfortables s'entremêlant à un manque de motivation
- parmi les effets indésirables ayant entraînés une hospitalisation, ceux dont on pourrait penser qu'ils sont les plus graves donc, on recense 3 virages maniaques chez des personnes ayant un trouble de l'humeur et un syndrome confusionnel sous alcool et baclofène
- en ce qui concerne les effets secondaires les plus fréquemment observés, on retrouve les mêmes que ceux observés par De Beaurepaire (74), Rigal et Jaury (73) : la fatigue (et les effets liés à la sédation induite par le traitement), les insomnies, les vertiges, les paresthésies, les nausées/vomissements, les états d'excitation, les troubles sensoriels, la sécheresse buccale, les acouphènes, les troubles de la libido et l'hypersudation
- si on regroupe dans une même catégorie les paresthésies, les altérations de la sensorialité et l'anorgasmie, on obtient le troisième effet secondaire en terme de fréquence derrière la sédation et les insomnies
- les 6 cas d'anorgasmie rapportés ont concerné des hommes, de même pour 5 des 7 cas de baisse de la libido. Si on y ajoute les 4 cas de troubles de l'érection, on retrouve 15 cas de troubles sexuels chez l'homme. Ces troubles sont en général très mal vécus même si aucun d'entre eux n'a entraîné l'arrêt du traitement. Ils ont tendance à diminuer lentement avec le temps une fois la dose stabilisée, une modification de la répartition journalière des doses

peut parfois avoir une efficacité. On peut penser aux vues des doses moyenne d'apparition de ces effets (178 mg pour l'anorgasmie, 195 mg pour les troubles de l'érection et 166 mg pour la diminution de la libido) comparée aux doses moyennes à 3 mois (154 mg) et à 6 mois (160 mg) que ces effets ont peut être été sous notifiés

- 62% des effets secondaires rapportés n'ont nécessité aucune intervention et n'ont pas modifié la prescription du baclofène, ce qui va dans le sens d'une bonne tolérance globale de ce traitement. Lors des rappels effectués ou lors des entretiens de suivi, les patients mettent souvent en avant le fait que l'alcool avait bien plus d'effets indésirables sur leur vie quotidienne que le baclofène (« gueules de bois », fatigue, pertes de mémoire, troubles de la concentration, troubles sexuels etc...). Le caractère transitoire de ces effets améliore aussi la tolérance au traitement, la plupart des effets secondaires régressent une fois la phase d'augmentation terminée
- un chiffre est intéressant et illustre bien cela : les insomnies ont été responsables de la prescription d'un traitement symptomatique (hypnotique) dans 32 cas durant les six mois de suivi. Or si on regarde les patients prenant un hypnotique avant de commencer le baclofène, on en retrouve 20. Six mois après le début du traitement, ils sont 27 soit 7 de plus alors que durant ces six mois il y en a 32 qui ont débuté un hypnotique, ce qui montre bien le caractère transitoire de cette prescription et donc des insomnies sous baclofène.

## **DISCUSSION :**

Les résultats de notre étude confirment l'intérêt majeur que représente le baclofène dans la prise en charge des patients souffrant d'alcoolodépendance. En effet, si on prend comme critère d'évaluation la réduction des risques, c'est-à-dire une réduction de la consommation initiale d'au moins 50%, à 6 mois le taux de succès est de 85%. Si on ne prend en compte que les patients qui sont revenus à des niveaux de consommation à faible risque pour la santé, le taux de succès à 6 mois est de 70%.

Notre objectif principal était de comparer nos résultats avec ceux déjà publiés des cohortes de Rigal et Jaury (73) et de De Beaupaire (74). En ce qui concerne la cohorte de Rigal et Jaury (73) : à un an et selon les mêmes critères d'évaluation, le taux de succès était de 80%. Pour la cohorte de De Beaupaire (74) dont nous avons les résultats intermédiaires à 6 mois, le taux de succès était de 70% (52% étaient dans la catégorie à risque faible, 18% dans la catégorie à risque modéré, à l'inclusion 100% étaient à risque élevé).

Il existe une différence de valeur entre ces résultats mais globalement tous vont dans le sens d'une efficacité importante du baclofène pour aider les patients à réduire leur consommation d'alcool de manière importante.

Un élément d'évolution dans la prescription du baclofène est à prendre en compte : les premiers prescripteurs précisaient en général prescrire ce traitement à une population souffrant d'une dépendance grave chez qui la plupart des traitements habituels (acamprosate, naltrexone, disulfirame, cures, post-cures etc...) avaient été des échecs. Renaud De Beaupaire parle d' « une démarche compassionnelle » vis à vis de ces patients (74), dans la cohorte de Rigal et Jaury (73) 14% des patients seulement sont naïfs de tout traitement visant à soulager leur alcoolodépendance. Dans la population de notre étude, 45% des patients n'ont jamais reçu ni le moindre traitement dans le cadre de leur problème d'alcoolodépendance (ni médicaments, ni cures/post-cures, ni groupe de soutien etc...). Pour autant tous sauf 3 avaient des consommations à risque élevé pour la santé à l'inclusion. Le baclofène n'est donc plus « le traitement de la dernière chance », de nombreux patients en bénéficient en première intention (quasiment la moitié des patients de notre étude). On peut imaginer que cet élément puisse expliquer une partie des différences entre les taux de réussite de notre étude et ceux des cohortes précédentes (73, 74).

Un autre élément à prendre en compte est le taux de comorbidités psychiatriques. En effet, dans son article publié en 2012 (74), Renaud de Beaupaire montre que ce facteur est statistiquement associé à un taux d'échec plus élevé. Plus précisément il parle de « délai » dans l'efficacité du traitement puisque ce facteur n'est plus corrélé à un échec du traitement à 1 et 2 ans (seulement à 3 et 6 mois). Or si les taux de comorbidités psychiatriques entre la cohorte de De Beaupaire (74) et

la notre sont comparables (59% des patients inclus), dans la cohorte de Rigal et Jaury (73) ce taux est bien plus élevé (80%). Il y a probablement une différence dans la notification de ces comorbidités puisqu'une partie des patients de la cohorte de Rigal et Jaury (73) a été évaluée par un médecin généraliste là où tous nos patients et ceux de De Beaurepaire ont été évalués par des psychiatres. Néanmoins cet élément n'explique pas à lui seul la différence importante dans les taux de comorbidités psychiatriques présents à l'inclusion en revanche la différence entre les populations étudiées en terme de comorbidités psychiatriques peut certainement avoir une influence sur les taux de succès ou d'échecs.

Les populations étudiées n'étant pas comparables, il est très difficile de comparer rigoureusement les résultats observés. On ne peut cependant que constater que ces 3 cohortes ont des taux de succès à 6 mois (1 an pour celle de Rigal et Jaury (73)) supérieurs à 70%, ce qui est très enthousiasmant.

On a souvent dit qu'avec l'émergence du baclofène le dogme de l'abstinence tombait mais comme il l'a été rappelé lors du colloque du 3 juin à l'hôpital Cochin (77) : la catégorie à faible risque de l'OMS constitue une catégorie de « risque » et non d'absence de risque. L'objectif à favoriser pour les patients alcoolo-dépendants est toujours celui de l'abstinence mais pour des patients qui ont une consommation à risque élevé et pour qui l'abstinence est un objectif impossible, la réduction des risques constitue déjà un progrès important et peut être un premier pas vers l'abstinence.

Ce nouveau paradigme, celui de la *consommation contrôlée*, est dorénavant possible avec un traitement comme le baclofène qui supprime le *craving*. L'inquiétude quand on parle de consommation contrôlée ou raisonnable est de voir les patients qui continuent de s'alcooliser rechuter inévitablement. Les résultats de notre étude montrent qu'au contraire, les patients qui à 3 mois avaient réduit leur consommation mais qui continuaient de boire ont réduit encore davantage leurs consommations à 6 mois.

Si on regarde l'évolution des résultats (*tableau?*), on constate que le taux d'abstinence est à peu près stable entre 3 et 6 mois et que les catégories « Echecs » et « Réduction des risques » diminuent au profit de la catégorie « Risque faible ».

Comme nous l'avons détaillé dans l'analyse des résultats, les patients des catégories « Risque faible » et « Réduction des risques » à 3 mois évoluent majoritairement vers une stabilité ou une amélioration (86% pour les patients de la catégorie « Risque faible », 79% pour les patients de la catégorie « Réduction des risques »).

Il en va de même pour les patients en échec à 3 mois puisque 70% d'entre eux ont réduit leur consommation d'au moins 50% à 6 mois et 43% ont une consommation à risque faible.

Ces résultats sont concordants avec ceux des séries de patients de De Beaurepaire (74) et de Rigal et

Jaury (73), ils sont stables dans le temps (6 mois ici, 1 an pour Rigal et Jaury (73) et deux ans pour De Beaurepaire (74)) et amènent à penser les soins en alcoologie différemment justement parce qu'avec le baclofène le *craving* disparaît. L'énergie folle déployée par les patients auparavant pour résister aux envies d'alcool peut désormais être investie dans la reconstruction de leurs vies et dans la prise en charge des troubles psychiques sous jacents quand ils existent. Un verre à l'occasion d'une fête ou d'un moment convivial n'est plus appelé « rechute » ou « accident ».

Comme cela a déjà été évoqué plus haut, la catégorisation des patients est quelque chose d'arbitraire, nous avons choisi ces catégories pour pouvoir rapprocher nos résultats des études existantes mais au sein d'une même catégorie la population est hétérogène.

La catégorie des abstinents ne pose pas de problèmes de conceptualisation, pour les autres cela est plus complexe.

Dans la catégorie « à faible risque » qui correspond aux hommes buvant moins de 4 verres par jour et aux femmes buvant moins de 2 verres par jour, on retrouve à la fois des patients qui boivent quotidiennement et des patients qui ont bu une coupe de champagne en tout et pour tout sur les six mois de suivi.

Dans la catégorie « réduction des risques » on peut trouver des patients qui buvaient 400 g d'alcool par jour avant le traitement et qui n'en boivent plus que 200 mais aussi des patients qui boivent finalement assez peu quotidiennement mais qui à une ou plusieurs occasions ont bu plus de 4 verres.

De la même façon, un patient buvant 90 g par jour avant le traitement et qui a diminué sa consommation à 50 g par jour va être classé dans la catégorie « échec » (car il n'a pas réduit sa consommation de moitié et qu'il est toujours au dessus du seuil de consommation à faible risque) alors que notre patient qui passe de 400 g à 200 g par jour sera considéré comme un succès du traitement.

Tout cela est assez marginal, la lecture des dossiers a permis de vérifier que les résultats chiffrés étaient cohérent avec l'évolution des patients, néanmoins il pourrait être intéressant à l'avenir de classer les patients selon leur consommation résiduelle d'alcool (en grammes par jour) et de surveiller l'évolution de leur consommation dans le temps afin de mieux étayer ce nouveau paradigme de la « consommation contrôlée ».

Parmi nos objectifs secondaires il y avait également l'étude de la tolérance du traitement à travers la surveillance de la survenue des effets secondaires. Dans la cohorte de Rigal et Jaury (73) 86% des patients ont rapporté au moins un effet indésirable attribuable au baclofène et dans la cohorte de De

Beurepaire, cela concerne 88% des patients. Dans les deux cas les auteurs décrivent des effets secondaires bénins et transitoires pour la grande majorité des patients.

Dans notre travail on remarque que 96% des patients ont été touchés par au moins un effet indésirable attribuable au baclofène durant les 6 mois de suivi. Nous n'avons pas d'explication pour comprendre cette différence. Une fois de plus, les populations étudiées n'étant pas strictement comparables, nous ne nous attendions pas à répliquer fidèlement les résultats des précédentes études. Ces résultats ainsi que les nôtres ont cependant une valeur indicative : il s'agit d'un traitement qui entraîne des effets indésirables chez la très grande majorité des patients qui le prennent à ces doses. Si on regarde les doses moyennes d'apparition (*tableau?*), 45 des 49 effets secondaires répertoriés (92%) apparaissent pour des doses supérieures à 80 mg. Cela va dans le sens d'une plus grande fréquence d'apparition des effets secondaires lorsque l'on dépasse les doses autorisées actuellement par l'AMM.

Toutefois, et conformément à ce que l'on retrouve dans la littérature, il n'y a eu que très peu d'arrêts de traitement à cause des effets secondaires. Parmi les 3 patients ayant arrêté le traitement à 6 mois, 2 l'ont fait car ils étaient gênés par les effets indésirables du traitement (sommolence et gêne respiratoire) mais chez ces deux patients la question des motivations se pose. Pour la troisième patiente qui a arrêté le traitement on retrouve à la fois une mauvaise tolérance (épisode d'anorexie mentale chez une femme aux antécédents d'anorexie restrictive) et une sensation de manque d'efficacité du traitement malgré l'augmentation des doses à 150 mg alors que le traitement l'avait aidée initialement à 120 mg puis 90 mg par jour.

Le nombre de perdus de vue est également assez faible : 2 seulement entre le 3ème et le 6ème mois. Ces 2 patients (un habite en Alsace et a peut être préféré poursuivre le traitement avec un médecin de sa région) qui n'ont pas répondu aux différents rappels étaient abstinents à 3 mois et présentaient des effets indésirables qui semblaient plutôt bien tolérés.

Parmi tous les effets secondaires rapportés, 62% n'ont nécessité aucune intervention de la part du médecin, c'est à dire ni traitement symptomatique ni arrêt ni modification des prises de baclofène. Cela explique probablement, au moins en partie, le faible taux d'arrêt de traitement et le faible nombre de perdus de vue malgré un taux de survenue d'effets secondaires élevé.

Le caractère transitoire des effets indésirables s'illustre bien à travers l'exemple des insomnies (effet secondaire le plus fréquemment rapporté par les patients de notre étude) : dans 32 cas sur 43 elles ont nécessité la prescription d'un hypnotique. Or à 6 mois seulement 8 patients de plus qu'à 3 mois prennent un hypnotique.

Ces éléments vont donc dans le sens d'effets indésirables fréquents mais bénins et transitoires comme cela a déjà été décrit (73,74).

Deux éléments nous semblent importants à signaler :

- le risque de virage de l'humeur chez des patients prédisposés et exposés à des fortes doses (237 mg par jour en moyenne)
- la survenue de troubles sexuels, assez fréquente chez l'homme

Notre travail comporte aussi des limites, celle du type d'étude notamment. Une étude observationnelle et rétrospective n'a pas la puissance d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo. Cependant ce choix, dicté par la faiblesse de nos moyens, nous permet d'observer l'efficacité du traitement sur sa population cible. Nos critères d'inclusion étaient très larges, la présence de nombreuses comorbidités, aussi bien psychiatriques que somatiques, ainsi que la co-prescription du baclofène avec d'autres traitements, psychotropes ou non, constituent des conditions de prescription « réelles ». Cela nous permet d'obtenir des informations pertinentes dont chaque médecin pourra se saisir pour se faire une idée sur le traitement. De plus le fait que nos résultats viennent confirmer les résultats des essais précédents (73, 74) renforce leur portée.

Comme pour tous les essais à propos du baclofène jusqu'à présent (70, 71, 72, 73, 74) il existe par rapport à notre population étudiée, un biais de recrutement. Même si, comme nous l'avons dit plus haut, le baclofène semble être de moins en moins « le traitement de la dernière chance » avec la présence de près de 50% de patients naïfs de tout traitement dans notre population, nombreux sont les patients qui ont dû franchir plusieurs obstacles avant de se voir prescrire le traitement. Le baclofène est encore un traitement difficile d'accès pour beaucoup, le service du Pr Granger n'avait pas jusqu'à présent d'orientation en alcoologie et il a pourtant reçu (et reçoit toujours) quantité de demandes pour débiter le traitement. Bien souvent les patients sont arrivés à la consultation orientés par une des associations de patients, par le bouche à oreille, par des articles de journaux ou des interviews radio. Beaucoup n'habitent pas Paris ni même la région parisienne et ont fait beaucoup de chemin pour se faire prescrire le baclofène. On peut avancer sans trop se tromper qu'une bonne motivation à changer a été nécessaire pour aller au bout de ce processus. Or on sait l'importance de la motivation dans le traitement des dépendances, quand il s'agit de prendre en moyenne 15 ou 16 cp par jour ou de tolérer des effets indésirables.

Bien évidemment cela est souvent le cas dans les études, plus les critères d'inclusion sont restrictifs plus les patients sont « sélectionnés ». Dans les études concernant les traitements médicamenteux d'aide au maintien de l'abstinence, les patients commencent souvent le traitement après une

première phase de sevrage en institution, ce qui constitue également un biais de recrutement. Néanmoins on peut penser que quand le baclofène sera plus facilement accessible, quand il sera plus largement prescrit, y compris à des patients dont les motivations seront moins fortes, on peut faire l'hypothèse que son taux d'efficacité sera probablement inférieur aux 85% observés dans notre étude.

Le fait que la plupart des patients aient été suivis par le même médecin (72 sur 81) constitue une de nos limites également. De plus le Pr Granger a été très actif dans les médias, auprès des instances du médicaments et des responsables publics pour faire reconnaître ce traitement. Sa personnalité et son aura médiatique ont pu influencer la réponse au traitement des patients.

Comme nous l'avons expliqué en introduction, le *craving* n'a pas été quantifié dans notre travail. Nous ne l'avons pas fait en début de traitement et nous n'avons pas jugé opportun de faire passer les échelles classiques d'évaluation du *craving* aux patients à posteriori par crainte de réponses biaisées. Toutefois, il est très clair que l'efficacité du traitement auprès de la population de notre étude repose sur la suppression des envies impérieuses de boire. Même si nous ne pouvons pas le chiffrer, notre travail vient à nouveau confirmer l'hypothèse faite par le Pr Ameisen (65) en 2005, celle de la suppression du *craving* pour l'alcool par le baclofène à haute dose chez l'homme.

## **PERSPECTIVES :**

A l'issue de ce travail, s'il ressort que le baclofène sans limitation de dose semble être à ce jour le seul traitement médicamenteux permettant aux patients souffrant d'alcoolodépendance de devenir indifférents à l'alcool et de pouvoir retrouver une consommation contrôlée, plusieurs pistes de recherche sont à poursuivre :

- en ce qui concerne l'efficacité du baclofène, l'année 2014 sera passionnante avec la publication attendue des résultats des études BACLOVILLE et ALPADIR, c'est à dire des deux premiers essais contrôlés concernant le baclofène à hautes doses. Ces résultats pourraient permettre à une demande d'AMM dans l'indication de l'aide au maintien de l'abstinence d'aboutir
- il serait également intéressant que les cohortes existantes de patients traités par le baclofène continuent d'être suivies et que des résultats sur l'évolution sous traitement continuent d'être publiés afin d'avoir une meilleure vision de cette prescription au long cours (tolérance, possibilité d'arrêter le traitement)
- il n'existe à ce jour que très peu d'éléments prédictifs de la réponse au traitement : Renaud De Beaurepaire a mis en avant le fait que les comorbidités psychiatriques quand elles sont présentes semblent retarder la réponse au traitement (74), ce qu'avait déjà montré la publication de Rigal et Jaury (73). Il serait intéressant de s'inspirer des travaux sur la typologie de l'alcoolodépendance (24) et sur les différents types de *craving* (53) afin de définir des sous groupes de patients et d'étudier la réponse de chacun de ces sous groupes au baclofène. Pour cela il faudrait des effectifs importants de patients, supérieurs probablement à ceux des cohortes existantes
- l'arrivée du baclofène dans le champs des traitements d'aide au maintien de l'abstinence a mis en lumière l'importance du rôle des récepteurs GABA-B dans l'alcoolodépendance. Cette découverte va certainement permettre d'améliorer les connaissances des mécanismes physiopathologiques des addictions et de voir apparaître de nouvelles molécules intervenant sur ces mêmes récepteurs. A ce titre citons à nouveau l'étude en cours à Villejuif visant à obtenir l'AMM en France pour l'Alcover®, le GHB, déjà disponible en Italie et seul autre agoniste des récepteurs GABA-B connu à ce jour

- citons également les premiers travaux sur les modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-B (78,79), CGP7930, GS39783 et rac-BHFF. Ces molécules encore expérimentales pourraient avoir la même efficacité que le baclofène sur la prise d'alcool chez l'animal et permettre, quand elles sont prescrites avec le baclofène, d'obtenir une efficacité constante avec des doses plus faibles de baclofène, ce qui pourrait être d'un intérêt majeur pour améliorer la tolérance au traitement

## CONCLUSION

Une découverte repose souvent sur une part de hasard mais en ce qui concerne le baclofène cette part est modeste. La meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques des addictions a porté l'attention sur le rôle des récepteurs GABA dans l'alcool-dépendance. Des molécules agissant sur ces récepteurs (benzodiazépines, GHB, baclofène, acamprosate) ont été « testées » comme traitement des différentes phases du cycle addictif (sevrage, *craving*, prévention de la rechute) chez l'animal puis chez l'homme. Chez l'animal, le rat en l'occurrence, des travaux montraient l'intérêt de doses élevées de baclofène pour obtenir non pas une diminution mais une suppression de l'appétence pour l'alcool. Les premières études chez l'homme n'utilisaient pas de telles posologies et restaient à des doses faibles (30 mg par jour), les doses recommandées par le laboratoire du Lioresal® pour avoir la meilleure tolérance possible. Il a fallu l'audace d'un homme pour essayer sur lui-même de supprimer le *craving* avec des hautes doses de baclofène après s'être assuré auprès de neurologues compétents et rompus à l'utilisation de cette molécule de son innocuité même à posologie élevée. Les résultats spectaculaires obtenus par le Dr Ameisen l'ont poussé à faire la promotion de sa découverte, d'autres malades ont pu être traités et « guéris ». Puis des essais à plus grande échelle ont été réalisés, avec des limitations financières ne permettant pas immédiatement de conduire des études randomisées en double aveugle contre placebo. Les résultats de ses études observationnelles, dont la nôtre, sont tous concordants : le baclofène permet chez une majorité de patients de supprimer sans efforts l'appétence pour l'alcool.

Pour autant il ne s'agit pas d'un traitement miracle. On ne parle pas ici de guérison spontanée, tous les malades traités ont du faire preuve de motivation, ont du supporter des effets indésirables présents dans au moins 80% des cas, ont du accepter de regarder en face (parfois de découvrir) les ravages de l'alcool sur leurs vies personnelles, familiales, sociales, professionnelles. Parfois le baclofène permet d'atteindre le stade d'indifférence à l'alcool en quelques semaines, parfois il faut plusieurs mois voir une année. Plus que jamais la prise en charge globale de l'alcool-dépendance est d'actualité, certains patients présentent des épisodes dépressifs durant le traitement, certains sont imputables au baclofène d'autres plus probablement à un choc émotionnel lié à la prise de conscience de la réalité de leur existence, réalité que l'alcool servait à masquer. De plus, beaucoup de patients présentent d'autres pathologies mentales, souvent antérieures à l'alcool-dépendance et souvent responsables des conduites d'alcoolisation, au moins au début. Ces pathologies associées doivent toujours être prises en charge, même avec le baclofène. Le baclofène ne supprime que le *craving* mais c'est déjà une révolution en soi.

Il est de plus très stimulant de penser que ce traitement ouvre la voie à d'autres traitements qui chercheront certainement à agir sur les mêmes cibles mais en limitant les effets secondaires. Il ouvre également des pistes de recherche importantes en offrant un nouvel angle pour améliorer les connaissances sur les mécanismes des addictions. Enfin, il permet de concrétiser une nouvelle approche en addictologie, celle de la réduction des risques et de la consommation contrôlée quand le dogme de l'abstinence a éloigné des structures de soins trop de malades.

Le 3 juin dernier en annonçant une probable RTU avant l'été, le Pr Dominique Marininchi, directeur de l'ANSM, a ouvert la voie à une reconnaissance du baclofène comme médicament permettant de combattre l'alcoolisme. Il est étonnant que les autorités publiques (ANSM, ministère de la Santé) et certains acteurs majeurs de l'alcoologie en France aient accueilli si froidement l'arrivée d'une nouvelle molécule pour tenter de lutter contre la deuxième cause de mortalité en France. Cela est d'autant plus étonnant qu'à ce jour aucune prise en charge n'a fait preuve d'une efficacité incontestable pour soigner les malades de l'alcool. L'autorisation des PHRC pour les études ALPADIR et BACLOVILLE (après plusieurs années de refus) et l'autorisation temporaire d'utilisation à venir, devraient permettre à tout le monde d'avoir accès à une information scientifique standardisée, objective, pragmatique, loin des fantasmes du « traitement miracle » ou du « nouveau médiateur » et ainsi permettre à tous d'avoir accès à ce traitement.

## **ANNEXE-1**

### *La typologie de l'alcoolisme de Lesch (16)*

- **Type 1 « Le mode allergique »**

- Au niveau syndromique, les patients, quand ils sont abstinents, n'ont pas de *craving* marqué pour l'alcool mais ils développent un *craving* intense et immédiat dès qu'ils consomment de l'alcool, y compris pour des quantités très faibles. Ils développent très tôt dans leurs carrières de buveurs des symptômes de sevrage sévères (crises comitiales fréquentes) et boivent souvent pour lutter contre ces symptômes.
- Au niveau biologique, ces patients auraient constamment des niveaux élevés d'élimination de l'alcool ce qui implique des taux élevés de formaldéhydes qui en se condensant avec les monoamines endogènes comme la dopamine entraineraient la formation de différentes substances avec une action opioïde-like. Il en résulterait une vulnérabilité durable, entretenue par la fermentation des sucres alimentaires qui assure une production basale faible d'alcools endogènes, d'où des rechutes sévères même après plusieurs années d'abstinence.
- Au niveau des comorbidités psychiques, elles ne sont généralement pas associées à ce type d'alcoolisme, si bien que ces patients se sentent bien dans leurs vies quand ils arrivent à être abstinents.
- Le traitement essentiel qui aurait montré son efficacité dans la prévention de la rechute chez les patients de ce sous type serait l'acamprosate. Le GHB, le baclofène et la naltrexone pourraient aider à diminuer l'intensité et la durée des rechutes. En revanche les neuroleptiques augmenteraient le risque de rechute.

- **Type 2 « La résolution de conflits »**

- Au niveau syndromique on retrouve une forme d'automédication à visée anxiolytique et pour résoudre des conflits. Les patients de ce sous type sont décrits comme plutôt passifs, avec une faible estime de soi, souvent hyper-adaptés à la société et en couple avec un/une partenaire dominant(e) auprès de qui ils ont du mal à exprimer leurs opinions et ressentis personnels. Des symptômes agressifs peuvent être observés lors des

alcoolisations.

- Au niveau biologique, Lesch fait l'hypothèse d'un déficit en tryptophane (et donc en sérotonine) chez ces patients.
  - Les comorbidités psychiques (trouble de la personnalité, faible estime de soi) doivent être pris en charge pour améliorer le pronostic chez ces patients.
  - Au niveau médicamenteux : en complément d'une psychothérapie, les inhibiteurs de la monoaminoxydase semblent être efficaces ainsi que l'acamprosate. Les traitements type benzodiazépines sont à éviter en raison d'un fort risque de dépendance.
- **Type 3 « L'alcool à visée anti-dépressive »**
    - Au niveau syndromique il s'agit d'un sous type marqué par les troubles de l'humeur avec très souvent des antécédents familiaux à la fois de troubles de l'humeur et d'alcoolodépendance. Au début de leurs trajectoires de buveurs, ces patients ont souvent l'impression que l'alcool est le « bon médicament », notamment à cause de ses effets sédatifs. Avec le temps, l'alcool va aggraver leurs symptômes (insomnies, instabilité de l'humeur). On retrouve souvent des traits de personnalité comme la rigidité, la dépressivité et les exigences élevées.
    - Au niveau biologique on retrouverait les mêmes implications que pour les troubles de l'humeur.
    - L'évolution cyclique des comorbidités psychiatriques prédit une évolution cyclique pour le trouble alcoolique avec des périodes d'abstinence et de rechute.
    - Au niveau médicamenteux le traitement du trouble de l'humeur est la priorité. En cas de rechute, la naltrexone, le GHB et le baclofène auraient tendance à réduire sa durée et sa sévérité. Les neuroleptiques sont à éviter car ils diminueraient le délai avant la première rechute
  - **Type 4**
    - Au niveau syndromique on retrouve des patients ayant très souvent eu des anomalies lors du développement cérébral (avant 14 ans) ou un environnement familial et social défavorable entraînant des troubles du comportement dès l'enfance (énurésie,

bégaiement, mutilation des ongles etc...). Il y a parfois la présence d'une épilepsie (indépendante des phénomènes d'alcoolisation) qui est un symptôme typique de ce sous type (mais non obligatoire). Les alcoolisations sont souvent compulsives avec une absence de critique vis à vis de celles ci. Il existe une tendance à la chronicisation des troubles avec un retentissement cognitif et/ou somatique.

- Au niveau biologique, les mécanismes reliés à un faible insight, à l'impulsivité, aux troubles cognitifs semblent être reliés également à ce sous type. Les éléments avec une influence négative sur le développement cérébral (traumatismes, négligence sociale, les infections etc...) auraient une importance majeure dans la mise en place des troubles chez les patients de ce sous type.
- Le pronostic est plutôt mauvais chez ces patients en partie à cause du déficit cognitif et de l'absence de critiques des troubles.
- Les traitements médicamenteux n'ont que peu d'influence sur l'évolution des troubles. La naltrexone, le baclofène et le GHB sont susceptibles de réduire la sévérité et la durée des rechutes.

## ANNEXE-2

### *Les 6 stades du changement de Prochaska*

- **la pré-intention** (*ou Pre-contemplation*): la personne n'envisage pas de changer son comportement dans les six prochains mois
- **l'intention** (*ou Contemplation*): la personne envisage de modifier ses habitudes dans un avenir relativement proche, elle pèse le pour et le contre
- **la préparation** (*ou Préparation*) : la décision est prise et la personne se prépare au changement
- **l'action** (*ou Action*) : la personne modifie ses habitudes, c'est la période la plus délicate où le risque de rechute est le plus important
- **le maintien** (*ou Maintenance*) : il s'agit d'éviter les rechutes
- **la résolution** (*ou Termination*) : la personne n'a plus la tentation de revenir à la situation antérieure, même si elle se trouve dans des conditions défavorables. Une étude auprès d'anciens fumeurs et d'anciens alcooliques a montré que moins de 20% des personnes de chaque groupe avaient atteint ce stade. Cette étape semble un idéal pour beaucoup de patients, mais un objectif réaliste est de rester au stade de maintien.

Ce processus n'est pas linéaire : il peut y avoir des retours au stade précédent. Avec ce type de méthode, en cas de rechute, la personne revient très rarement au stade de pré-intention. Tout passage d'une étape à la suivante doit être considérée comme une réussite aussi bien par le thérapeute que par le patient.

### **ANNEXE-3**

#### *Les 12 étapes des Alcooliques Anonymes :*

1. Nous avons admis que nous étions impuissants devant l'alcool, que nous avons perdu la maîtrise de notre vie
2. Nous en sommes venus à croire qu'une Puissance supérieure à nous-mêmes pouvait nous rendre la raison.
3. Nous avons décidé de confier notre volonté et notre vie aux soins de Dieu tel que nous Le concevons.
4. Nous avons procédé sans crainte à un inventaire moral approfondi de nous-mêmes.
5. Nous avons avoué à Dieu, à nous-mêmes et à un autre être humain la nature exacte de nos torts.
6. Nous étions tout à fait prêts à ce que Dieu élimine tous ces défauts.
7. Nous Lui avons humblement demandé de faire disparaître nos défauts.
8. Nous avons dressé une liste de toutes les personnes que nous avons lésées et nous avons consenti à réparer nos torts envers chacune d'elles.
9. Nous avons réparé nos torts directement envers ces personnes dans la mesure du possible, sauf lorsqu'en ce faisant, nous risquons de leur nuire ou de nuire à d'autres.
10. Nous avons poursuivi notre inventaire personnel et promptement admis nos torts dès que nous nous en sommes aperçus.
11. Nous avons cherché par la prière et la méditation à améliorer notre contact conscient avec Dieu, tel que nous Le concevons, Lui demandant seulement de connaître Sa volonté à notre égard et de nous donner la force de l'exécuter.
12. Ayant connu un réveil spirituel comme résultat de ces étapes, nous avons alors essayé de transmettre ce message à d'autres alcooliques et de mettre en pratique ces principes dans tous les domaines de notre vie.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Brust JCM, « *Aspects neurologiques de l'addiction* », 2007, Chap.12 pp.385-386
- 2- « *Petite histoire de l'alcool* », <http://www.ravmo.org/>
- 3- « *L'historique de l'alcool* », <http://www.alcowed.com/alcool//fr/alcowed/histoire/13/55.html>
- 4- Société Française d'Alcoologie, « *Données épidémiologiques sur la consommation d'alcool* »
- 5- Expertise collective et INSERM, « *Alcool* »
- 6- OMS, « *International guide for monitoring alcohol consumption and related harm* », 2000
- 7- Société Française de Santé Publique et al., « *Propositions pour le PNNS 2011-2015* »
- 8- INSEE, « *Tableaux de l'économie française* », 2007
- 9- Beck et al., « *Atlas régional des consommations d'alcool* », 2005
- 10- Lejoyeux, Paille « *Addictologie* », Masson 2009, p.74
- 11- Expertise collective, « *Alcool, effets sur la santé* », 2001
- 12- Expertise collective et INSERM, « *Alcool* », 2006
- 13- HAS, « *Conférence de consensus, modalités de l'accompagnement du sujet alcoolo-dépendant après un sevrage* », 2001
- 14- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. « *Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews* » 2010, Issue 9
- 15- HAS, « *Commission de la transparence* », avis du 18 janvier 2012 Aotal®
- 16- De Witte, « *Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol* », *Addictive Behaviors* 29 (2004) 1325–1339
- 17- Lejoyeux, Paille « *Addictologie* », Masson 2009, p.108-109
- 18- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. « *Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews* » 2010, Issue 12
- 19- Donovan D.M., Anton R.F., Miller W.R. et coll. « *Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study) : examination of posttreatment drinking outcomes* ». *J Stud Alcohol Drugs* 2008 ; 69 : 5 13.
- 20- HAS, « *Commission de la transparence* », avis du 18 janvier 2012 Esperal®
- 21- Mason BJ et al. « *A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence* », *Alcohol Clin Exp* 1994; 18: 1162-7
- 22- Anton RF et al. « *A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence* », *J Clin Psychopharmacol*, 2004; 24: 421-428
- 23- Karhuvaara S et al. « *Targeted nalmefene with a simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study* ». *Alcohol Clin*

Exp Res 2007; 31: 1179-87

24- Dagmar K, Lesch O.M, « *Lesch alcoholism typology medical treatment and research* » Archives of Psychiatry and Psychotherapy, 2010; 4 : 37–48

25- « *Monographie du Lioresal® baclofène 10 mg comprimé* ». Vidal 2012 P 1282-1283

26- « *Monographie du Lioresal® baclofène solution injectable 0,05 mg/1 ml , 10 mg/5 ml, 10 mg/20 ml* ». Vidal 2012 P 1283-1284

27- Villier, Schir, and Mallaret, « *Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011* ». 2012

28- Schousboe and Waagepetersen, « *Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)* », 2009

29- Watanabe et al., « *GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs* » Int Review of Cytology, 2002 ; 213 : 1–47

30- DeFeudis, « *GABA and endocrine regulation—Relation to neurologic-psychiatric disorders* » Neurochemistry Int, 1984 ; 6 : 1-16

31- Staley K, « *GABA-A receptors and disease* » Encyclopedia of neuroscience, 2009

32- Chebib M, « *GABAC receptor ion channels* » Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2004 ; 31 : 800-804

33- Prosser, « *Epileptogenesis and enhanced prepulse inhibition in GABA-B1-deficient mice* » Molecular and Cellular Neuroscience, 2001 ; 17 : 1059-1070

34- Senna and Möhler, « *The GABA receptors, third edition* », 2007 ; p291

35- Brust JCM, « *Aspects neurologiques de l'addiction* », 2007, Chap.12 pp.392

36- Morrow AL, Montpied P, Lingford-Hughes A, and Paul SM « *Chronic ethanol and pentobarbital administration in the rat: effects on GABAA receptor function and expression in brain*» Alcohol, 1990 ; 7 : 237-244

37- Kang MH, Spigelman I, and Olsen RW, « *Alteration in the sensitivity of GABAA receptors to allosteric modulatory drugs in rat hippocampus after chronic intermittent ethanol treatment* ». Alcohol Clin Exp Res, 1998 ; 22 : 2165–2173.

38- Mhatre MC, Ticku M. K « *Chronic ethanol administration alters gamma-aminobutyric acid A receptor gene expression* » Mol. Pharmacol. 1992 ; 42 : 415–419

39- Cagetti et al., « *Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABA-A receptors* ». Mol Pharmacol, 2003 ; 63 : 53–64

40- Vescovi et al., « *Alcoholism abolishes the Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)ergic control of GH secretion in humans* » Alcohol, 1998 ; 16 : 325–328

41- De Marinis L, Mancini A, Fiumara C, « *Growth hormone response to growth hormone-*

- releasing hormone in early abstinent alcoholic patients* » Psychoneuroendocrinology, 1993 ; 18 : 475–483
- 42- Coiro V, Vescovi P, « *Alcoholism abolishes the growth hormone response to sumatriptan administration in man* » Metabolism, 1995 ; 44 : 1577–580
- 43- Chandler LG, Newson H, Summer C & Crews F, « *Chronic ethanol exposure potentiates NMDA excitotoxicity in cerebral cortical neurons* » Journal of Neurochemistry, 1993 ; 60 : 1578-1581
- 44- Whittington MA, Lambert JDC & Little HJ, « *Increased NMDA receptor and calcium channel activity underlying ethanol withdrawal hyperexcitability* » Alcohol and Alcoholism, 1995 : 30 : 105–114
- 45- Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM and Coyle JT, « *Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal* » Am. J. Psychiatry, 1998 ; 155 : 726–732
- 46- Iney JW, « *Excitotoxic amino acids and neuropsychiatric disorders* » Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1990 ; 30 : 47-71
- 47- Vescovi PP and Coiro, « *Different control of GH secretion by gamma-amino- and gamma-hydroxy-butyric acid in 4-year abstinent alcoholics* » Drug. Alcohol Depend, 2001 ; 61 : 217–221
- 48- O'Connor PG, Gottlieb LD, Kraus ML, Segal SR and Horwitz RI, « *Social and clinical features as predictors of outcome in outpatient alcohol withdrawal* » J. Gen. Intern. Med, 1991 ; 6 : 312–316
- 49- Comings and Blum, « *Reward Deficiency Syndrome* », Progress in Brain Research, 2000 ; 126 : 325-341
- 50- De Beaurepaire R. « *Traitement de l'alcoolisme par le baclofène* », Psychiatr. Sci. Hum. Neurosci., 2011 ; 9 : 1-6
- 51- Van Nieuwenhuijzen PS, McGregor IS, Hunt GE « *The distribution of gamma-hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: comparison with baclofen* » Neuroscience, 2009 ; 158 : 441–55
- 52- Addolorato et al., « *Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction* » Addictive Behaviors, 2005 ; 6 : 1209-1224
- 53- Verheul R, Van Den Brink W, Geerlings P, « *A three pathway psychobiological model of craving for alcohol* », Alcohol & Alcoholism, 1999 ; 34 : 197-222
- 54- Ameisen, « *Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) deficiency in alcohol-dependence?* » Alcohol & Alcoholism, 2007 ; 42 : 506
- 55- Krupitsky et al., « *Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients* » Drug and Alcohol Dependence, 1993 ; 33 : 157-163

- 56- Colombo G. et al., « *Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-Preclinical evidence* » *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2000 ; 24 : 58-66
- 57- Addolorato et al., « *Effect of baclofen in reducing alcohol craving and intake in alcoholics: preliminary clinical evidence* » *Digestive and Liver Disease*, 2000 ; 32 : 132
- 58- Addolorato et al., « *Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen* » *Am. Journal of Med.*, 2002 ; 112
- 59- Addolorato et al., « *Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome : a comparative study vs diazepam* » *Am. Journal of Med.*, 2006 ; 119 : 276
- 60- Addolorato et al., « *Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake : a preliminary double-blind randomized controlled study* », *Alcohol & Alcoholism*, 2002 ; 37 : 504-508
- 61- Flannery et al., « *Baclofen for alcohol dependence: A preliminary open-label study* », *Alcohol Clin Exp Res*, 2004 Vol28, No 10 : 1517-1523
- 62- Addolorato 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 : 1915–1922
- 63- Avanesyan A et al. « *Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in a real-life clinical setting* » *Hepatology*, 2010; 52 suppl: A1641
- 64- Garbutt et al., « *Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial* » *Alcohol Clin Exp Res*, 2010 ; 34(11): 1849–1857
- 65- 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 & Alcoholism*, 2004 ; 40 : 147-150
- 66- Colombo G, Vacca G, Serra S, et al. « *Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats* » *Psychopharmacology (Berl)*, 2003 ; 167 : 221–224
- 67- Ameisen O, « *Le dernier verre* » Denoel, 2008
- 68- Bucknam, « *Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen* » *Alcohol & Alcoholism*, 2006 ; 42 : 158-160
- 69- Agabio R et al., « *Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report* » *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007 ; 27 : 319-320
- 70- Ameisen and De Beaupaire, « *Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose* » *Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 2010 ; 168 : 159-162
- 71- Gache P, « *Baclofène : Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de*

*l'alcoolodépendance* » *Alcoologie Addictologie* 2010 ; 32: 119-124

72- Dore GM, et al., « *Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity : a select case series* » *Alcohol and Alcoholism*, 2011 ; 46 : 714-720

73- Rigal L, De Beaurepaire R, Jaury P, et al., « *Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers* » *Alcohol & Alcoholism*, 2012 ; 47 : 439-442

74- De Beaurepaire R, « *Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients* » *Frontiers in Psychiatry*, 2012 ; 3 : 1-7

75- Evans SM et al., « *Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers* » *Alcohol Clin Exp Res*, 2009; 33: 19-30

76- Macaigne G et al. « *Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol dependent patients* » *Clin Res HepatolGastroenterol*, 2011; 35: 420-421

77- Association Baclofène, « *Appel en faveur du baclofène, 100 morts par jour ça suffit !* » Colloque organisé à l'hôpital Cochin sous la présidence du Pr Didier Sicard, 2013

78- Liang JH, Chen F et al., « *The GABAB receptor allosteric modulator CGP7930, like baclofen, reduces operant self administration of ethanol in alcohol-preferring rats* » *Neuropharmacology*, 2006 ; 50 : 632-639

79- Loi B, Maccioni P, Lobina C, Carai MA, Gessa GL, Thomas AW, Malherbe P, Colombo G, « *Reduction of alcohol intake by the positive allosteric modulator of the GABA(B) receptor, rac-BHFF, in alcohol-preferring rats* » *Alcohol*, 2013 ; 47 : 69-73