

# Thèse

Pour le

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Mériadec PREVOTEAU DU CLARY

*Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2014*

**Place du baclofène dans la prise en charge  
Thérapeutique du sevrage alcoolique en 2013**

Président :

Pr Alain PINEAU, PU PH, Professeur de Toxicologie

Membres de jury :

Dr Patrick THOMARE, Praticien hospitalier MAST Chef de service Pharmacie PTMC  
PHU7

Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH, Service de Pharmacologie Clinique -  
Addictovigilance

Dr Samuel BULTEAU, Chef de clinique dans le service d'addictologie et de psy-  
chiatry de liaison et membre de l'Unité d'Investigation Clinique : Addictions com-  
portementales et troubles de l'humeur complexes

## REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord mon directeur de thèse, le Dr Thomaré pour le temps qu'il m'a accordé et pour ses précieux conseils tout au long de la rédaction de ce travail.

Je remercie aussi Monsieur PINEAU d'avoir accepté de m'accueillir en troisième année de pharmacie à l'université de Nantes en septembre 2011.

Je tiens également à remercier Monsieur MICHEL et Madame MOREAU de m'avoir permis d'acquérir de l'expérience au sein de leur officine nantaise depuis juin 2012, ainsi que Madame VRECH de m'avoir formé tout au long de mon stage de 6<sup>ème</sup> année.

Mes remerciements vont également à ma famille qui m'a soutenu pendant toutes ces années d'études, et particulièrement à ma mère pour son travail de relecture.

Enfin je remercie tous mes amis qui m'ont accompagné pendant tout mon cursus universitaire et particulièrement Camille ROBIN, Jean-Marie ROLAND, Jean-Roch PREAUX, et Emilie ROLANDIN qui m'ont poussé à ne rien lâcher et sans qui je ne serais pas pharmacien aujourd'hui.

## Table des matières

<b><u>Introduction</u></b> .....	7
<b><u>Partie I :</u></b> .....	8
<b><u>I-1 : L'alcool</u></b> .....	8
a) Définitions .....	8
b) Epidémiologie .....	10
c) Caractéristiques et usages non festifs de la molécule .....	14
d) Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	15
e) Toxicité aiguë .....	17
f) Toxicité chronique .....	19
g) Femme enceinte .....	22
h) Nouveaux modes d'alcoolisation et prévention .....	24
<b><u>I-2 : Stratégies de prise en charge de l'alcoolisme</u></b> .....	26
A Historique et prise en charge actuelle .....	26
a) Aspect psychologique .....	26
b) Principe et gestion du sevrage .....	27
c) Naltrexone .....	30
d) Disulfirame .....	31
e) Acamprosate .....	32
B Autres molécules .....	32
a) Topiramate .....	32
b) Nalméfène .....	33
c) Ondansétron .....	35
d) Aripiprazole .....	35
e) Rimonabant .....	36

f) Kétamine.....	37
g) Mémantine .....	37
h) Acide gamma-hydroxybutyrique.....	38
i) Finastéride .....	39
<b><u>I-3 : Le Baclofène</u></b> .....	40
A- Relation structure activité.....	40
B- Galénique.....	41
C- Pharmacocinétique .....	41
D- Pharmacodynamie.....	42
E- Résumé des caractéristiques du produit.....	43
a) Indications.....	43
b) Mises en garde et précaution d'emploi .....	44
c) Effets indésirables.....	45
d) Surdosage .....	46
e) Interactions .....	46
f) Grossesse, allaitement .....	47
F- Ouverture sur une nouvelle utilisation dans l'aide au maintien du sevrage alcoolique .....	47
G- Mise en place du traitement par le baclofène .....	59
<b><u>Partie II :</u></b> .....	52
<b><u>II-1 les études en faveur de la prescription du baclofène dans le maintien du sevrage alcoolique</u></b> .....	52
A Cas clinique et études publiées.....	52
a) Cas cliniques à hautes doses .....	52
b) Séries de patients .....	53
c) Etudes cliniques utilisant des faibles doses .....	54

B Etudes en cours .....	55
a) Etude Bacloville .....	55
b) Etude Alpadir .....	58
C Autres études .....	61
a) Lien entre dose et quantité d'alcool .....	61
b) Traitement du syndrome de sevrage .....	61
c) Dépendances à la cocaïne, aux opiacés, aux solvants .....	61
D Associations et collectifs .....	62
a) RESAB .....	62
b) AUBES .....	63
c) BACLOFENE .....	63
d) BACLOZEN .....	63
<b><u>II-2 : Les évaluations nécessaires</u></b> .....	63
a) Linéarité de la pharmacocinétique en fonction des doses administrées .....	63
b) Sécurité d'emploi et gestion des effets indésirables .....	65
c) Efficacité .....	69
d) Baclofène et comorbidités .....	69
e) Potentiel d'abus et de dépendance .....	70
<b><u>II-3 : Enjeux et avenir du baclofène</u></b> .....	71
a) Enjeux du baclofène .....	71
b) Evolution des ventes de Baclofène .....	72
c) Les pressions des patients et de leurs entourages .....	73
d) Pressions des alcooliers .....	73
e) Pressions des investisseurs d'unité de soins .....	75
f) Pressions de l'industrie pharmaceutique .....	75
g) Positions des médecins .....	76
h) Position des caisses d'assurance maladie .....	76

i) Position de l'ANSM .....	76
<b><u>Conclusion</u></b> .....	79
<b><u>Références bibliographiques</u></b> .....	80

## Introduction

La consommation d'alcool est responsable de la mort de plus de 49000 personnes par an en France : cette situation fait de la lutte contre l'alcoolisme un enjeu de santé publique majeur. L'addiction à l'alcool, comme à de nombreuses autres substances, est caractérisée par un intolérable « craving ». Cette envie irrésistible de boire n'est pas compatible avec une abstinence d'alcool à long terme, qui est pourtant encore considérée comme la meilleure réponse à la maladie alcoolique. L'arsenal thérapeutique utilisé vise à diminuer la quantité d'alcool consommée mais le « craving » reste fort et les rechutes fréquentes. Ainsi de trop nombreux patients en échecs thérapeutiques n'ont pas d'autres choix que de subir leur maladie et ses conséquences.

Depuis 2008 et la sortie du livre « le dernier verre » du Pr Ameisen, un vieux médicament générique depuis de nombreuses années, le baclofène, est médiatisé et présenté comme une nouvelle alternative dans le traitement de l'alcoolisme. Une méta analyse de la revue Cochrane<sup>1</sup> a étudié l'effet du baclofène dans le cadre du sevrage alcoolique, cette étude n'a pas permis de conclure quant à un effet bénéfique du baclofène dans cette indication, en revanche de nombreuses études apportent des éléments en faveur d'une efficacité significative du baclofène dans le maintien de l'abstinence.

Dans la première partie nous verrons l'état des lieux de la consommation d'alcool et la toxicité associée à une consommation à risque. Nous rappellerons aussi l'éventail des traitements actuellement utilisés ainsi que ceux qui ont été écartés de l'arsenal thérapeutique, puis nous ferons une mise à jour des connaissances sur le baclofène dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché.

Dans la deuxième partie nous évaluerons le baclofène dans la prise en charge de l'alcoolisme au travers de l'analyse de plusieurs essais cliniques. Nous évoquerons ensuite les évaluations à mener pour apprendre à mieux connaître le baclofène. Et nous terminerons en abordant les enjeux liés à la commercialisation d'un nouveau médicament présumé efficace dans l'alcoolisme.

# **Partie I :**

## **I-1 : L'alcool**

### **a) Définitions :**

L'éthanol est un composé chimique de formule  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , qui entre dans la composition de nombreuses boissons alcoolisées couramment consommées, telles que le vin, la bière, le cidre, les spiritueux. Il semblerait que la première boisson alcoolisée soit la bière, consommée de façon primitive il y a 10 000 ans avant même l'avènement de l'agriculture<sup>2</sup>. Les boissons alcoolisées sont conçues par fermentation alcoolique, voie d'utilisation des sucres par certaines espèces de levures en anaérobiose<sup>3</sup>. Les matières premières utilisées sont issues de végétaux (feuilles, fruits, racines, céréales) : raisin (vin), pomme de terre (vodka), orge (bière). Le titre alcoolique des boissons alcoolisées se situe entre 1% (bières et cidres) et 70% (élixirs). En France, la loi Bachelot de mars 2009 interdit la vente de boissons alcoolisées aux mineurs de moins de 18 ans. En effet la consommation précoce et/ou immodérée d'alcool génère des effets physiologiques et psychologiques divers qui justifient cette législation. Ainsi, la consommation abusive d'alcool peut conduire à l'alcoolisme. Le terme « alcoolisme » a été rapporté initialement par un médecin suédois, Magnus HUSS en 1849, après qu'il ait constaté l'importance des altérations physiologiques induites par la consommation d'alcool. Le Dr. Fouquet, en 1965, rapporta la notion de dépendance en la définissant comme étant la perte de la liberté de s'abstenir<sup>4</sup>.

Aujourd'hui, cette notion a été codifiée au travers du DSM IV<sup>5</sup> (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) qui définit l'aspect statistique de la dépendance :

« La dépendance est un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

- 1- Tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
  - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

- 2- Comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
  - b. La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
- 3- Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé ;
- 4- Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance ;
- 5- Temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;
- 6- D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;
- 7- Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent, déterminé ou exacerbé par la substance.

Préciser :

- Avec dépendance physique : signes de tolérance ou de sevrage (item 1 ou 2 présents)
- Sans dépendance physique : pas de signes de tolérance ou de sevrage (item 1 ou 2 absents). »

Le CIM 10 (Classification Internationale des Maladies)<sup>4</sup> permet la classification de la dépendance parmi l'ensemble des maladies psychiatriques :

Il faut que trois des six manifestations suivantes aient été présentes en même temps durant la dernière année chez un patient :

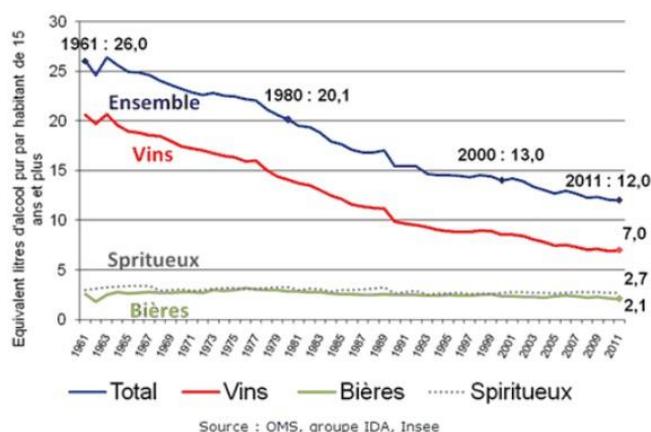
- « un désir puissant ou compulsif de boire de l'alcool (besoin irrésistible de boire de l'alcool)
- des difficultés à contrôler l'utilisation de cette substance psychoactive c'est-à-dire, difficulté à gérer le début ou l'interruption de la consommation, ou difficulté à fixer des niveaux de consommation.
- l'apparition d'un syndrome de sevrage physiologique quand le buveur diminue ou interrompt sa consommation d'alcool (tremblements, oppressions, phénomène de panique, delirium tremens,..)
- la mise en évidence d'une tolérance à l'alcool : le sujet a besoin d'une quantité d'alcool de plus en plus importante pour obtenir l'effet désiré
- l'abandon progressif des autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de la substance psychoactive, avec augmentation du temps passé à se la procurer, à la consommer ou à récupérer de ses effets.

- la poursuite de la consommation d'alcool, malgré l'apparition de conséquences manifestement nocives (de santé, sociales, familiales, conjugales, professionnelles, financières, judiciaires, etc.) »

## b) Epidémiologie

### **(i-) Consommation d'Alcool**

La consommation d'alcool a diminué au cours des dernières décennies, chez les Français de 15 ans et plus, et est passée de 26 équivalent-litres d'alcool pur par habitant et par an en 1961 à 12 équivalent-litres d'alcool pur par habitant et par an en 2011<sup>6</sup>.



### *Vente d'alcool par habitant âgé de 15 ans et plus en France depuis 1961, en litres d'alcool pur*

24% des Français buvaient quotidiennement de l'alcool en 1992 contre 12% en 2010<sup>7</sup>.

La consommation d'alcool varie aussi en fonction du pays dans lequel on se trouve. Ainsi en 2006, la consommation annuelle moyenne en Europe était de 11,09 litres par habitant âgé de 15 ans et plus ; la France avec 12,5L est 7ème derrière l'Estonie (16,2L), la République tchèque, l'Irlande, la Lituanie, l'Autriche et la Hongrie.

**Consommation enregistrée d'alcool dans les pays membres de l'UE en 2006, en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans ou plus**

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

Sources : France INSEE et OFDT ; autres pays de l'Union européenne : Organisation mondiale de la santé (données de consommation d'alcool pur par habitant et des chiffres de population figurant en novembre 2010 sur le site de la commission européenne, Direction générale de la santé et de la protection du consommateur, projet ECHI [http://ec.europa.eu/health/indicators/docs/echi\\_11\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/indicators/docs/echi_11_en.pdf)).

Consommation en litres d'alcool pur par habitant en UE en 2006

La consommation quotidienne moyenne des Français varie aussi en fonction du sexe, en 2009 celle-ci était de 40 g pour les hommes et de 20 g pour les femmes, soit 4 unités alcool (UA) pour les hommes et 2 UA pour les femmes (1 UA = 1 verre standard).



© INPES

Un verre standard

4 Français sur 10 ont une consommation d'alcool à risque (chronique ou ponctuelle), 6% des Français consomment plus de 3 verres d'alcool par jour. Les buveurs à risque absorbent 40% de l'ensemble de l'alcool consommé en France<sup>8</sup>.

## (ii-) Mortalité attribuable à l'alcool (chiffres pour l'année 2009)

Il convient de faire la différence entre les décès directement imputables à la consommation d'alcool et les décès partiellement liés à celle-ci.

*Causes de décès totalement liés à l'alcool :*

- >Maladies endocriniennes, nutritionnelles, mentales (3000 décès)
- >Maladies cardiovasculaires (200 décès)
- >Maladies du système digestif (7500 décès)

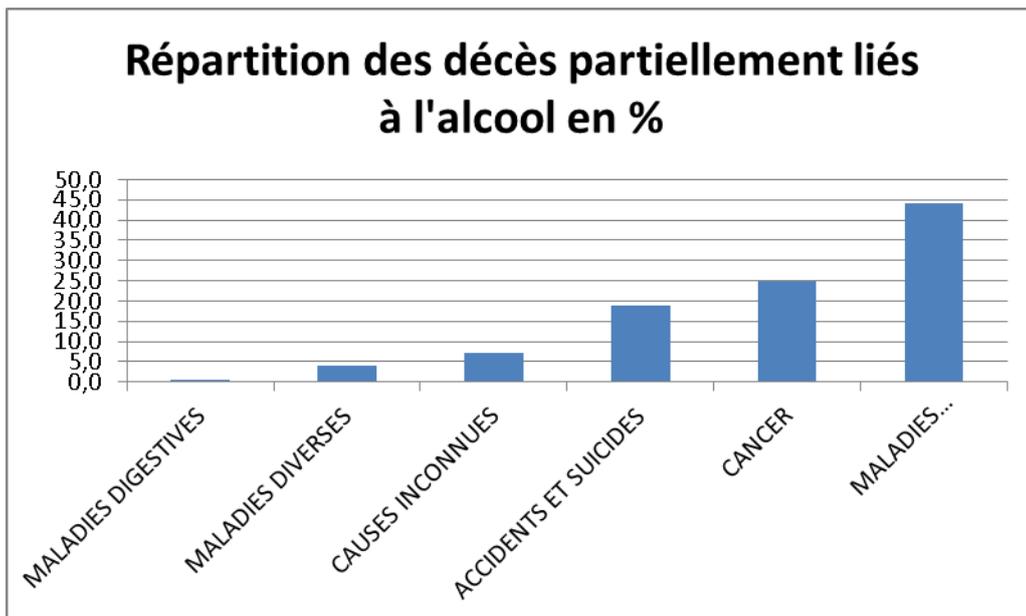
Cause de décès	CIM-10	Décès en 2009
<b>Maladie endocriniennes, nutritionnelles, mentales</b>		
Encéphalopathie de Wernicke	E51.2	10
Maladie mentale due à l'alcool	F10	2 900
Dégénération du système nerveux due à l'alcool	G31.2	100
Polynévrite alcoolique	G62.1	16
<b>Maladies cardiovasculaires</b>		
Cardiomyopathie alcoolique	I42.6	84
Varices oesophagiennes	I85	110
<b>Maladies du système digestif</b>		
Gastrite alcoolique	K29.2	0
Maladie alcoolique du foie	K70	4 900
Hépatite chronique sans précision	K73	25
Fibrose et cirrhose du foie (sauf cirrhose biliaire K74-(K74.3-5)		2 500

### Tableau des causes de décès totalement liées à l'alcool

Colloque baclofène, CHU Cochin-Port Royal, 3 Juin 2013

*Causes de décès partiellement liés à l'alcool :*

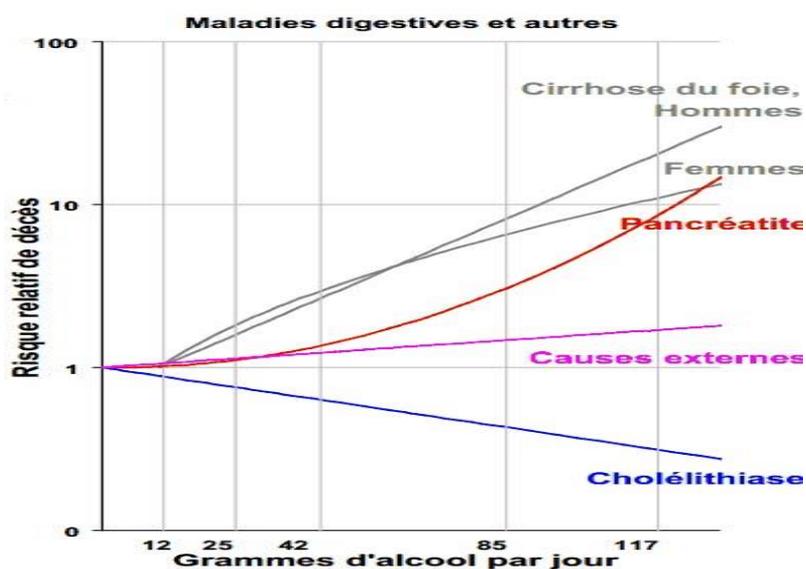
- >Cancer (48000 décès)
- >Maladies diverses (Diabète, épilepsie, 8000 décès)
- >Maladies cardiovasculaires (88000 décès)
- >Maladies digestives (1300 décès)
- >Causes inconnues (4 500)
- >Accidents et suicides (37 400)



Répartition des décès partiellement liés à l'alcool

Colloque baclofène, CHU Cochin-Port Royal, 3 Juin 2013

Le risque de cholélithiase est diminué peu importe la quantité d'alcool consommée<sup>9</sup> :



Risque relatif de décès par pathologie en  
Fonction de la quantité d'alcool consommée

Le risque athérogène lié à la prise d'alcool est augmenté ce qui fait des maladies cardiovasculaires la première cause de décès due à l'alcool ; cependant on observe une diminution de ce risque chez les personnes consommant 1 à 2 verres par jour de vin. Ce paradoxe est expliqué par la richesse des vins rouge en polyphénols protecteurs artériel. L'effet bénéfique d'une consommation modérée d'alcool a été

rapporté pour des populations de plus de 40 ans mais ne tient pas compte des décès prématurés et des pathologies engendrées par cette consommation.

En France, 13% des décès masculins sont attribuables à l'alcool, contre 5% pour les décès féminins. Globalement, 9% des décès sont attribuables à l'alcool.

Parmi les décès attribuables à l'alcool, les cancers et les maladies cardiovasculaires sont les premières causes de décès.

L'alcool accroît également de façon importante le risque de mort violente de toute nature : accident, chute, suicide, homicide... En 2007, sur 4 300 décès par accident de la circulation, le nombre de ceux liés à l'alcool, associé ou non à un autre facteur aggravant (vitesse notamment) était estimé à 1 200. L'alcool est ainsi le premier facteur de mortalité par accident de la circulation, avec un très fort effet dose : le risque est multiplié par 6 lorsque le taux d'alcoolémie du conducteur atteint 0,2 gramme par litre de sang et par 39 quand il est compris entre 0,5 et 0,8.<sup>10</sup>

### c) Caractéristiques et usages non festifs de la molécule

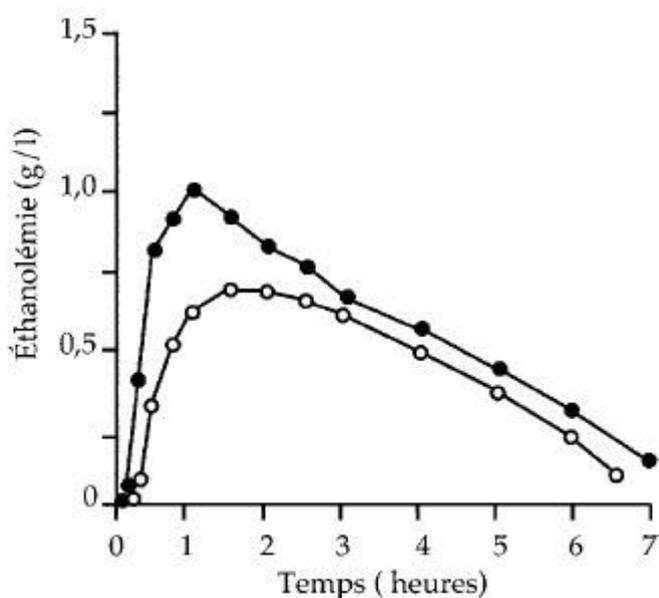
L'alcool éthylique est un composé liquide incolore, volatile, inflammable, miscible à l'eau et d'odeur caractéristique. Chimiquement, l'éthanol (EtOH) est un alcool primaire composé de deux atomes de carbones (groupement Ethyle -Et) dont l'un est lié à la fonction hydroxyle (-OH). Le point d'ébullition de l'éthanol est de 78,4°C. La tension superficielle de l'éthanol est très inférieure à celle de l'eau, ce qui explique l'effet Marangoni responsable des "larmes de vins"<sup>11</sup>.

L'éthanol est aussi utilisé comme produit de santé. En effet, l'alcool est commercialisé comme antiseptique à la concentration optimale efficace de 70% en volume. L'alcool agit par dénaturation des protéines, processus qui nécessite la présence d'eau. L'alcool absolu n'a donc aucune activité antiseptique. Les alcools possèdent une activité bactéricide, fongicide et virucide, l'alcool éthylique a une meilleure activité sur les bactéries à gram négatif que sur les bactéries à gram positif, il est en revanche peu actif sur les spores<sup>12</sup>.

L'éthanol a été utilisé par le passé dans le traitement des intoxications par le méthanol ; en effet il sature l'Aldéhyde déshydrogénase, responsable de la métabolisation du méthanol en formaldéhyde particulièrement toxique pour le nerf optique et pouvant entraîner la cécité. Aujourd'hui on lui préfère le 4-méthylpyrazole dans cette indication.

#### d) Pharmacocinétique et pharmacodynamie

L'éthanol est une petite molécule qui est absorbée par diffusion passive, l'absorption est lente au niveau gastrique et c'est au niveau du duodénum et du jéjunum que 80% de l'éthanol est absorbé. Consommé à jeun, le pic plasmatique de l'éthanol est atteint après 30 minutes. En revanche, après un repas, le sphincter pylorique se ferme ce qui a pour conséquence de retarder l'absorption de l'éthanol. Le type d'alimentation joue aussi un rôle dans la vitesse d'absorption de l'alcool. Les alcools forts (supérieurs à 20% entraînent un spasme pylorique qui ralentit la vidange gastrique).



#### **Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeun ou après un repas (d'après Lands, 1998)**

Valeurs obtenues chez un homme ayant consommé 0,80 g d'alcool/kg de poids corporel avant (●) ou après (○) le petit déjeuner

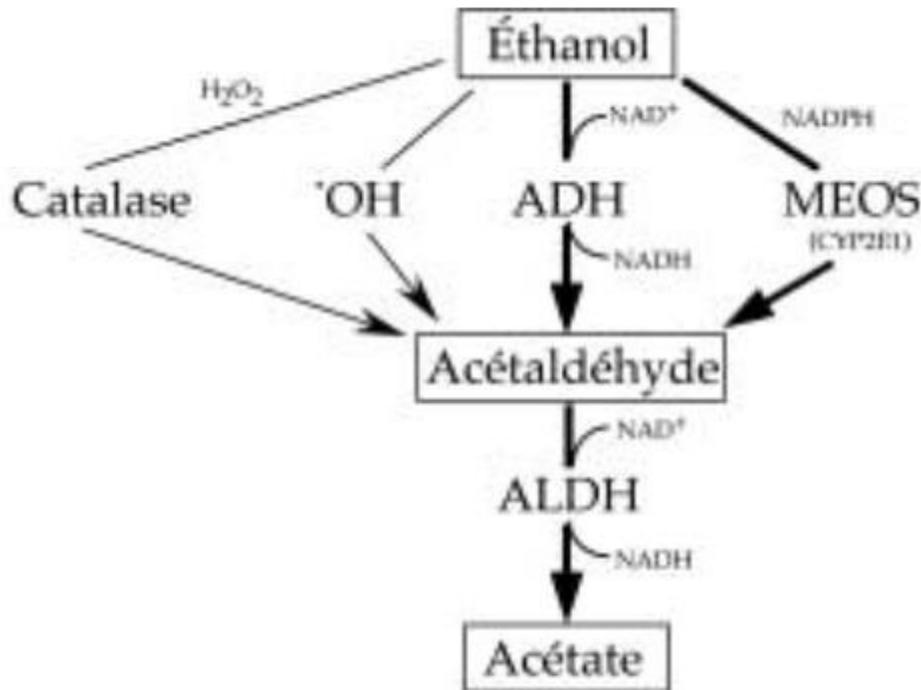
#### *Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol*

La demie vie de distribution de l'éthanol est très rapide (environ 7-8 minutes), les organes très vascularisés sont donc rapidement à l'équilibre avec la concentration sanguine. L'éthanol n'est pas lié aux protéines plasmatiques. L'éthanol diffuse aussi au travers du placenta, ainsi que dans le liquide amniotique, la concentration en éthanol étant très proche de l'éthanolémie de la mère.

L'éthanol fait l'objet d'un effet de premier passage pulmonaire, en effet on retrouve 5% de la dose consommée dans l'air expiré.

Le métabolisme de l'éthanol est essentiellement hépatique (80% de l'éthanol ingéré), le reste étant métabolisé par les reins et par le tractus gastro-intestinal. Il existe trois voies de métabolisation de l'éthanol, la première, et la plus importante, se fait par l'intermédiaire de deux enzymes: L'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde

déshydrogénase (ALDH). L'ADH est responsable de l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde et l'ALDH oxyde l'acétaldéhyde en ion acétate. La deuxième est la voie microsomale qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P 450 (CYP2E1). La troisième voie, accessoire, est celle de la catalase.



### Métabolisme hépatique de l'éthanol

ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase ;  
MEOS : voie microsomale ; CYP : cytochrome P450

#### Métabolisme hépatique de l'éthanol Lands 98

La vitesse d'élimination de l'éthanol varie en fonction des populations, un polymorphisme génétique a principalement été mis en évidence au niveau de l'ALDH2 : l'allèle ALDH2\*1 code pour une enzyme très active, présente chez tous les Caucasiens, alors que l'ALDH2\*2 code pour une enzyme inactive présente chez environ 50 % des Asiatiques (Goedde et coll., 1979). On observe alors une accumulation d'acétaldéhyde toxique dans leurs organismes ce qui est à l'origine d'une intolérance à l'alcool, caractérisée par un flush, des vomissements, etc. C'est l'effet « antabuse ».

Chez les consommateurs chroniques, le CYP2E1 est inductible, cela n'accélère pas particulièrement l'élimination de l'éthanol car la voie de l'ADH est, elle, diminuée.

Une partie de l'éthanol est éliminée sous forme inchangée par voie pulmonaire, urinaire et par la sueur. Le rapport des concentrations d'éthanol sang/air expiré est constant et égal à 2100, ainsi peut-on estimer l'éthanolémie à partir de l'élimination pulmonaire.

Compte tenu des différentes voies d'élimination et de métabolisation de l'éthanol, et du fait d'une absence de linéarité de l'élimination de l'éthanol, on peut considérer schématiquement, que l'organisme élimine entre 0,15 et 0,20 g/L/h selon les individus<sup>13</sup>.

La pharmacocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'absorption de nourriture ou de médicaments, mais aussi par l'âge et le sexe. Il semble notamment que, pour une même quantité d'alcool consommée, les femmes atteignent généralement des alcoolémies plus élevées que les hommes. Ces variations rendent très difficile l'extrapolation d'une alcoolémie à un instant donné à partir d'un résultat correspondant à un prélèvement fait ultérieurement.

#### e) Toxicité aiguë

L'effet psychoactif de l'alcool est tel qu'il explique à lui seul l'importance des situations d'intoxication éthylique aiguë (IEA) que l'on dénombre en France et dans le monde. L'alcool est considéré comme un déprimeur du système nerveux central, cependant son effet varie en fonction de la quantité ingérée, en effet à faible dose on observe une euphorie, une relaxation, un effet anxiolytique par réduction des inhibitions, une logorrhée. A doses plus élevées, on retrouve une somnolence, des troubles de l'élocution, des nausées, vomissements, une volatilité émotionnelle, une perte de la coordination, des distorsions visuelles, des troubles de la mémoire, un dysfonctionnement sexuel, mais aussi une perte de conscience et un risque accru de blessures, de violences<sup>14</sup>. L'IEA est aussi caractérisée par une diminution de la fréquence respiratoire (8 par minute) et une irrégularité du rythme respiratoire, un coma ou une impossibilité de se réveiller, une hypothermie (pâleur ou cyanose), hypoglycémie, déshydratation sévère. En situation d'urgence à l'hôpital, l'équipe médico-soignante va donc devoir prendre en charge les problèmes respiratoires (surveillance voire intubation), administrer des solutés de réhydratation glucosés par voie orale ou parentérale si nécessaire, et éventuellement procéder à un lavage gastrique si elle le juge indispensable<sup>15</sup>.

Les IEA se présentent selon trois formes cliniques. L'IEA isolée, non compliquée (75 %) est reconnue par une logorrhée avec parole hachée, bredouillante, une incoordination motrice, une injection conjonctivale, l'odeur de l'haleine. Tous ces signes ont, isolément, une sensibilité médiocre (< 77%), mais une excellente spécificité (> 95%). L'impression clinique globale a la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité. Cependant, elle génère 2 % de diagnostics par

excès et 22 % des IEA ne sont pas reconnues. Le diagnostic sera confirmé par l'anamnèse, associée à la régression des signes en quelques heures.

Les deux autres formes de l'IEA sont les formes excito-motrices (18 %) et les formes avec troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma (7 %).

Au niveau toxicologique, le taux d'éthanol, mesurable dans l'air expiré ou dans le sang, n'est pas indispensable, il est utile en cas de discordance entre la clinique et l'anamnèse et/ou dans un contexte médico-légal.

Il existe plusieurs critères de gravité d'une IEA :

>Les formes simples avec coma mais sans signes de localisation neurologique et les formes excito-motrices ou délirantes;

>Les formes compliquées par une inhalation responsable d'une pneumopathie (radiographie thoracique), une hypothermie, une crise convulsive qui, si elle se répète ou si le coma postcritique perdure, impose une scanographie;

>Les formes associées (traumatisme crânien, autre intoxication, infection...);

>Les formes infantiles dont la gravité est liée à la brutalité de survenue du coma, au risque d'hypoglycémie ou d'acidose métabolique<sup>16</sup>.

La prise en charge médicale des patients alcoolisés se fait généralement dans le service des urgences. La procédure débute par une identification du problème d'alcool en répondant au questionnaire DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool). Le DETA est un bon instrument pour détecter les patients dépendants, il est particulièrement performant s'il est intégré dans une anamnèse de type ouverte. En revanche, sa sensibilité dans le repérage des consommateurs à risque est mal connue, car les populations ciblées dans les études incluant ce questionnaire correspondent à des catégories alcoologiques pas toujours clairement décrites par les auteurs. Ce test est validé pour les deux sexes et chez la personne âgée. En revanche il n'est pas validé pour détecter une consommation d'alcool à risque chez la femme enceinte<sup>17,18</sup>.

#### **Questionnaire DETA :**

1- Avez-vous déjà ressenti le besoin de Diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?

2- Votre Entourage vous a t'il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?

3- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez Trop ?

4- Avez-vous déjà eu besoin d'Alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

Deux réponses positives ou plus sont en faveur d'un mésusage de l'alcool, d'un usage nocif ou d'une dépendance présente ou passée.

Il faut ensuite évaluer les facteurs aggravants : conduite addictive associée, pathologie psychiatrique aiguë nécessitant une prise en charge, comorbidités somatiques nécessitant un traitement propre, détresse sociale ou événements de la vie.

Un patient évalué comme ayant un usage nocif sans facteur aggravant devra être orienté chez son médecin référent qui pourra exercer le suivi du patient. Un patient ayant aussi des comorbidités psychiatriques devra être vu par un psychiatre.

Pour les patients ayant des comorbidités somatiques, une addiction à l'alcool ou une poly-addiction, une consultation spécialisée en addictologie sera envisagée. Les patients motivés se verront préparer et proposer un sevrage, les plus réticents seront sensibilisés et des consultations ultérieures leurs seront proposées. Leur médecin référent doit être associé à cette démarche<sup>19</sup>.

#### f) Toxicité chronique

L'éthylisme chronique est générateur de nombreuses complications objectivables sur le long terme lorsqu'il est consommé en excès. En effet, après plusieurs années d'imprégnation alcoolique, toutes les principales complications cliniques sont d'ordre :

##### **« (a) Digestives et ORL**

**Les Manifestations hépatiques** telles que la stéatose (surcharge lipidique, hépatomégalie), puis l'hépatite alcoolique enfin la cirrhose alcoolique (complications liées à la cirrhose : hémorragies digestives, ictère, infections, cancer du foie) sont fréquentes (7500 décès en 2009). Une imprégnation alcoolique d'une dizaine d'année serait nécessaire avant de développer une maladie hépatique, cependant, après le diagnostic d'une cirrhose, 40 à 80 % des patients décèdent dans les 5 ans. La transplantation hépatique reste un ultime recours en cas de cirrhose alcoolique sévère.

**Les Manifestations œsophagiennes** telles que le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite ulcéreuse (complication du reflux gastro-œsophagien), l'œsophagite chronique, les varices œsophagiennes et le cancer de l'œsophage sont les plus fréquentes. Le syndrome de Mallory-Weiss est plus rare, il est caractérisé par une dilacération de la muqueuse du bas œsophage et du cardia sous l'effet de traumatismes variés (comme la consommation excessive d'alcool) et est responsable d'hémorragies digestives.

**Les Manifestations de l'intestin grêle** telles que les lésions hémorragiques de la muqueuse duodénale et les diarrhées secondaires à une motricité accrue de l'intestin grêle et d'une malabsorption en eau et électrolytes.

**Les Manifestations gastriques** avec la gastrite alcoolique aiguë ou chronique, les altérations de la muqueuse gastrique (hémorragies digestives).

**Les Manifestations de la cavité buccale**, il s'agit des douleurs à la déglutition, d'un état dentaire médiocre lié à une hygiène buccale peu rigoureuse, d'une hyper salivation.

## **(b) Neurologiques**

Les changements de comportement lors d'une prise d'alcool varient en fonction de la dose d'éthanol ingérée. A long terme, plus de 50 % des consommateurs excessifs souffrent de **troubles cognitifs** caractérisés par des affections de la mémoire, des capacités sensitives, de la praxie...On observe aussi des **syndromes de Wernicke et Korsakoff** :

> Le syndrome de Gayet-Wernicke est l'association d'un syndrome confusionnel, d'une ataxie, de paralysies oculomotrices de fonction et parfois de troubles végétatifs et troubles de la conscience en rapport avec un déficit en thiamine (vitamine B1).

> Quant au syndrome de Korsakoff, il est caractérisé par l'association de troubles de la mémoire (amnésie antérograde), d'une désorientation temporelle, de fausses reconnaissances et de fabulation. Dans 80 % des cas, ce syndrome succède à l'encéphalopathie de Wernicke.

Le **Delirium tremens** est une affection gravissime liée à la suspension brutale de l'intoxication qui se manifeste par : confusion mentale, anomalies de la perception (erreur d'interprétation, hallucinations), perturbation du rythme veille-sommeil avec insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice, désorientation temporo-spatiale, non reconnaissance des personnes de l'entourage, troubles de la mémoire, épilepsie, crise convulsive généralisée.

L'alcoolisme constitue la 1<sup>ère</sup> cause d'épilepsie tardive de l'adulte. Les crises

épileptiques des personnes alcooliques sont, dans 20 à 40 % des cas, liées au sevrage. Celles directement liées à une intoxication aiguë (ivresse) ne représentent que 1 à 2 % des crises convulsives chez les alcooliques, cependant l'éthanol abaisse le seuil épiléptogène ce qui favorise le déclenchement de crise chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie.

## **La Démence alcoolique**

Une consommation quotidienne de moins de 60 g/jour, par rapport à une consommation nulle, entraîne des perturbations sur la mémoire, l'apprentissage, la vitesse psychomotrice, l'appréciation de l'espace, la capacité de raisonnement et le raisonnement complexe. L'alcoolisation chronique peut affecter les processus

intellectuels (déficit du jugement, troubles de la mémoire importants, imprécision des idées, obnubilation et désorientation) et les processus affectifs, la conscience morale et sociale (indifférence aux responsabilités, déchéance pouvant amener à des actes délictueux).

Les buveurs peuvent être victimes **d'illusions** (sensations déformées à partir d'un élément sensoriel réel) ou **d'hallucinations** (sensations perçues sans élément sensoriel réel). Les personnes alcooliques sont conscientes de leurs illusions contrairement aux hallucinations, qui peuvent conduire le sujet à des actes délictueux, dangereux pour lui ou son entourage.

La consommation d'une très forte quantité d'alcool peut provoquer **un coma éthylique**. Il s'agit d'un coma toxique ou métabolique, qui est fréquemment associé à une hypotonie musculaire, une dépression respiratoire, une hypotension et une hypothermie.

### **(c) Cardio-vasculaires**

**La cardiomyopathie** se caractérise par une cardiomégalie (augmentation anormale du volume du cœur). Le sujet souffre de douleurs dans la poitrine, de palpitations, de toux nocturnes, éprouve une fatigabilité anormale et parfois des difficultés à respirer. La consommation chronique d'alcool entraîne également une **élévation de la pression artérielle**. Près de 50 % des buveurs présentent une hypertension artérielle, qui peut être associée à des complications, notamment des troubles du rythme cardiaque et une angine de poitrine. La relation entre la consommation chronique d'alcool et l'élévation de la pression artérielle devient plus nette après 40 ans. L'hypertension artérielle est notamment observée chez des sujets consommant entre 20 et 40 g d'alcool par jour. Celle-ci diminue lors du sevrage et augmente à nouveau en cas de rechute.

La consommation chronique d'alcool peut provoquer des **troubles du rythme cardiaque** (tachycardie, palpitations). Dans la majorité des cas, le retour à un rythme normal se fait spontanément en 24 heures. Les troubles du rythme cardiaque s'observent chez les sujets alcooliques atteints d'une cardiomyopathie alcoolique, à l'occasion d'une surconsommation d'alcool, ou au cours d'un sevrage alcoolique. Les troubles du rythme cardiaque peuvent également se manifester chez des personnes non alcooliques, sur cœur sain, à l'occasion d'une forte consommation d'alcool.

### **(d) Hématologiques**

L'imprégnation alcoolique peut être caractérisée par une augmentation de la taille des globules rouges (VGM augmenté, macrocytose) et une anémie modérée, l'alcoolisme chronique peut également diminuer la production des cellules de la lignée blanche. On peut aussi observer une thrombopénie modérée.

### **(e) Appareil génital, fonctions sexuelles**

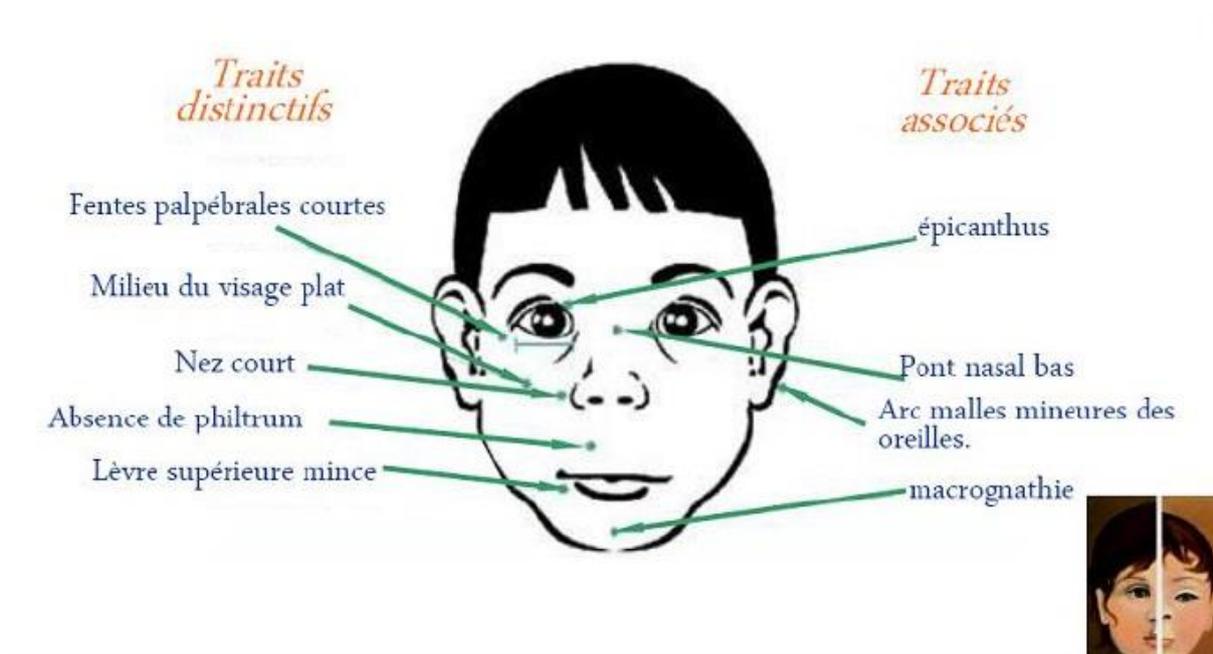
Au niveau génital, les conséquences d'un abus d'alcool chronique peuvent aussi être importantes telles qu'une atrophie testiculaire irréversible avec rétraction des tubes séminifères et perte des cellules de la reproduction, une aménorrhée, une diminution de la taille ovarienne avec absence de corps jaune, une infertilité et des avortements spontanés répétés. »<sup>20</sup>

### g) Femme enceinte

L'éthanol franchit aisément par diffusion passive la barrière placentaire. Les taux d'alcool chez la mère et le fœtus sont équivalents. Le fœtus ne peut métaboliser l'éthanol. L'élimination de l'alcool se fait alors par retour dans la circulation maternelle par le placenta et passage dans le liquide amniotique, ce dernier jouant un rôle de réservoir. La survenue du syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF), est graduée selon la fréquence d'exposition fœtale à l'alcool.

En effet, entre 1 et 2 verres par jour pendant la grossesse on peut observer un retard de croissance intra-utérin (RCIU), entre 2 et 3 verres par jour une tératogénèse comportementale et une diminution du quotient intellectuel (QI) peuvent survenir. Au-delà de 6 verres par jour, le risque malformatif est accru. La dose hebdomadaire, seuil en dessous de laquelle il n'y aurait pas de trouble, serait de 7 verres par semaine, cependant à consommation égale, l'alcoolisation aiguë a des conséquences plus néfastes que l'alcoolisation quotidienne régulière<sup>21</sup>.

Une consommation importante d'alcool, d'au moins 100 grammes d'alcool par jour, pendant toute la durée de la grossesse, expose l'enfant à un risque élevé (30 à 40 %) de SAF. Ce syndrome, sous diagnostiqué, représente la troisième cause de retard mental congénital et est à l'origine d'un tiers des naissances prématurées. Il est caractérisé par des malformations crânio-faciales (réduction de la taille du crâne, une mâchoire inférieure plus petite et en retrait, fentes oculaires étroites, racine du nez effondrée, lèvre supérieure fine, hypertélorisme orbital, épicanthus), un retard de croissance global affectant la taille, le poids et le crâne, qui survient dès la deuxième partie de grossesse, des anomalies du système nerveux (atrophie du cerveau, cause importante de retard mental, hyperactivité et trouble déficitaire de l'attention, déficit mémoriel), des malformations d'organes (les malformations les plus fréquentes concernent le cœur, les organes génitaux externes et les articulations).



### Malformations associées au Syndrome d'Alcoolisme Fœtal

En ce qui concerne les malformations visibles, la période la plus à risque est le tout début de grossesse, c'est-à-dire le stade embryonnaire (avant deux mois de grossesse). Cependant le système nerveux central continu à se développer pendant toute la grossesse, il faut donc être conscient de la nocivité de l'alcool tout au long de la gestation.

La classification des SAF de Dehaene est basée sur la dysmorphie :

- SAF de type 1 : enfants avec un ou deux traits de la dysmorphie caractéristique.
- SAF de type 2 : enfants ayant l'ensemble des 4 signes dysmorphiques caractéristiques (rétrécissement des fentes palpébrales ; écrasement de la racine du nez avec retoussement de l'extrémité ; philtrum indistinct et convexe ; hypoplasie de la mâchoire inférieure)
- SAF de type 3 : enfants atteints d'une dysmorphie sévère dite caricaturale, associée à un retard de croissance ; une réduction du périmètre crânien d'au moins 2,5 écart-type (courbes de Sempé et Pédrón); plusieurs autres malformations.
- SAF de type 4 : enfants de mère alcoolique suspects, à la naissance, de dysmorphie sans confirmation ultérieure<sup>22</sup>.

A l'âge adulte, on observe une évolution des quatre éléments du SAF :

La dysmorphie faciale se modifie, le nez et le menton qui avaient eu un arrêt de développement embryonnaire vont souvent s'hypertrophier, l'hypotrophie s'atténue, en revanche la microcéphalie persiste ou s'aggrave. Peu de handicap subsiste relativement aux malformations visibles, mais les troubles psychiques (retard intellectuel et troubles caractériels) persistent.

Sur 105 enfants atteints de SAF suivis, l'étude « Avenir des enfants de mères alcooliques »<sup>23</sup> rapporte 63 SAF graves (faciès très marqué, hypotrophie et microcéphalie sévères) dont 8 arriérés profonds (sans aucun langage), 8 avec QI < 50, 32 avec QI entre 50 et 65, 15 avec QI entre 60 et 75. Et 28 SAF légers (faciès moins caricatural, hypotrophie et microcéphalie modérées) dont 6 avec QI entre 60 et 75, 25 qui n'ont pas le niveau CAP et 3 qui ont un CAP, niveau scolaire maximum atteint.

#### h) Modes d'alcoolisation et politique de prévention

Depuis quelques années les modes d'alcoolisation évoluent, entre 2005 et 2011, on a pu constater une diminution de 13% des usages réguliers d'alcool, mais une augmentation de 26% des épisodes répétés d'alcoolisation sévère.

Sur la même période on a constaté aussi une hausse de 8% des ivresses régulières :

%	Usage régulier d'alcool	Episodes répétés d'alcoolisation sévère	Ivresses régulières
2005	12,0	17,9	9,7
2008	8,9	19,7	8,6
2011	10,5	22,6	10,5
Evolution 2005-2011	↘ (-13%)	↗ (+26%)	↗ (+8%)

- Hausse importante des épisodes répétés d'alcoolisation sévère entre 2005 et 2011

- Confirmation de la modification des modes de consommations des jeunes

#### Modes de consommation d'alcool depuis 2005<sup>9</sup>

Les jeunes sont de plus en plus touchés par les problèmes liés à l'alcool. Ils sont initiés par l'entourage familial généralement lors d'une occasion où ils sont amenés à boire leur premier verre de vin ou de champagne. Ils sont aussi influencés par leurs pairs notamment à la consommation d' « alcopops » (boissons alcoolisées sucrées et « branchées »), de bières spéciales, ou de mélanges de spiritueux et soda. Le « binge drinking », ou alcoolisation massive, est un nouveau mode de consommation chez les jeunes notamment ceux-ci consomment des quantités très importantes d'alcools forts dans le seul but de ressentir une ivresse rapide. Ainsi, les services des Urgences accueillent de plus en plus souvent ces jeunes (entre 10 et 18 ans)

retrouvés en situation de coma éthylique sur la voie publique ou chez leurs parents en l'absence de ces derniers. Les seuils sont de quatre verres ou plus d'alcool en moins de deux heures pour une fille et cinq pour un garçon, mais les consommations sont en général beaucoup plus importantes. En France, la moitié des jeunes de 17 ans ont pratiqué le « *binge drinking* » au cours des trente derniers jours et ce phénomène ne cesse d'augmenter<sup>24</sup>. Chaque semaine, 7 jeunes âgés de 18 à 24 ans perdent la vie sur les routes de France dans un accident lié à l'abus d'alcool et plus de 27 sont blessés. De plus les hospitalisations chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans pour ivresse ont augmenté de 50% entre 2004 et 2007<sup>25</sup>.

La loi n°91-32 [dite Évin] du 10 janvier 1991 avait pour principe d'interdire la publicité pour l'alcool sur les supports qui s'imposent à tous et d'en limiter la forme sur les supports autorisés. Les boissons alcoolisées doivent être accompagnées de la mention "L'abus d'alcool est dangereux pour la santé", alors que la mention "A consommer avec modération" est un ajout illégal des alcooliers. Le puissant lobby des alcooliers a conduit à des reculs législatifs successifs qui ont permis la reprise de la publicité sur la presse écrite, à la radio et sur internet depuis 2009. Aujourd'hui seuls la télévision et le cinéma restent concernés par l'interdiction de la publicité. Par ailleurs, en 2005, un pictogramme destiné aux femmes enceintes a fait son apparition sur tous les emballages contenant de l'alcool.

Compte tenu du fait que l'alcoolisation reste à un niveau élevé en France, que les ivresses répétées ont augmenté chez les jeunes depuis 2003 et que cette situation s'aggrave, l'Académie de médecine recommande d'interdire la publicité des boissons alcooliques sur les supports qui s'imposent à tous (l'affichage sur la voie publique et les transports en commun, la télévision, la radio, le cinéma et internet), de limiter les messages publicitaires à la seule description du produit (nature, contenu en alcool), de rendre plus évident par sa taille, son contraste et sa visibilité le logo ou l'avertissement recommandant de s'abstenir de toute consommation d'alcool pendant la grossesse.

En 2010, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), recommande trois mesures efficaces : restreindre l'accès à la vente de détail des boissons alcoolisées, renforcer les interdictions de publicité, augmenter les taxes sur l'alcool.

La prévention passe aussi par la répression : les « open bars » et « happy hours » sont interdits, certaines zones sont protégées (écoles, hôpitaux, lieux de culte, espaces culturels ou sportifs), la production et la vente d'alcool sont soumises à autorisation. L'ébriété est interdite sur les lieux de travail, l'alcool est interdit dans les distributeurs automatiques, le comité consultatif national d'éthique (CCNE) estime souhaitable le dépistage systématique pour les postes de sûreté et de sécurité. Depuis 1965, conduire alcoolisé est un délit : aujourd'hui un taux compris entre 0,50 g/L et 0,79 g/L est puni d'une contravention, alors qu'une alcoolémie supérieure ou égale à 0,80 g/L est délictuelle. Enfin, l'augmentation du prix de l'alcool serait le déterminant clé des quantités consommées, surtout par les gros buveurs<sup>26</sup>.

## **I-2 : Stratégies de prise en charge de l'alcoolisme**

### **A Historique et prise en charge actuelle :**

#### **a) Aspect psychologique**

La prise en charge psychosociale au cours du sevrage permet de faciliter la réussite du traitement. En effet, l'information, le soutien, le réconfort dans une ambiance calme, ouverte et confiante jouent un rôle important dans la prévention et le contrôle des symptômes et des accidents du sevrage. L'établissement d'une relation thérapeutique qui se poursuivrait au-delà du sevrage permet la revalorisation de l'image de soi. Plusieurs types de thérapie peuvent être envisagés, qu'elle soit individuelle, de groupe, familiale ou de couple. Une conférence de consensus de 1999 indique que l'intervention des mouvements d'entraide dès le sevrage, améliore de façon significative le pronostic à long terme.

L'accompagnement social complète la prise en charge médicale et psychologique dans une perspective de réadaptation, notamment pour les populations en situation de précarité.

Les groupes de paroles tels que les Alcooliques Anonymes font intervenir un parrain (soutien, empathie, déculpabilisation, compréhension, non-jugement, bienveillance, échange...) vers lequel les patients peuvent se tourner à n'importe quel moment de leur thérapie.

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est aussi une aide non négligeable dans le processus de rétablissement du patient. Dans le cas de la dépendance à l'alcool, le thérapeute peut être confronté à certains problèmes tels que l'établissement d'un rapport collaboratif et d'une alliance thérapeutique avec le patient, l'assiduité au rendez-vous, le choix de la durée de la thérapie, etc.

Les axes de travail du psychologue sont entre autres, les situations à risque de rechute, les problèmes relationnels, l'affirmation de soi, les facteurs matériels, environnementaux et sociaux, la gestion du temps, la famille et l'entourage proche, et le mode de vie du sujet. Le professionnel doit faire preuve d'empathie, de neutralité et de bienveillance. Il doit également encourager l'estime de soi, mettre en évidence les contradictions entre le comportement actuel et les buts recherchés, le tout en évitant les erreurs telles que : adopter la position de l'expert, poser des questions fermées, essayer de convaincre, étiqueter le patient, etc.

Pour motiver le patient, de nombreux outils sont à la disposition du psychologue dont voici un exemple très utilisé en pratique clinique :

La balance décisionnelle qui permet au patient d'évaluer les bénéfices de la consommation d'alcool versus les inconvénients, d'évaluer les bénéfices de l'arrêt de la consommation d'alcool versus les inconvénients, d'évaluer les bénéfices à court terme de la consommation versus les inconvénients à long terme.

Cet exercice permet donc la prise de conscience progressive des inconvénients de continuer à boire, de son état de dépendance, du constat qu'il faudrait arrêter de boire mais que cela ne va pas être facile<sup>27</sup>.

Une autre approche, dite B.R.E.N.D.A, est centrée sur le patient et cherche à intégrer la prescription médicamenteuse dans une prise en charge globale du sujet en traitant notamment la question de l'observance thérapeutique.

L'acronyme BRENDA signifie :

- évaluation Biopsychosociale de la situation du patient,
- Restitution au patient des résultats de l'évaluation,
- compréhension Empathique de la situation du patient,
- identification des besoins « Needs » en collaboration entre le patient et le soignant,
- conseils Directs à ces patients sur la façon de répondre à ces besoins,
- enfin évaluation « Assess » des réactions du patient à ces conseils<sup>28</sup>.

La prise de conscience du patient et son acceptation de la prise en charge est indispensable car les traitements pharmacologiques disponibles nécessitent tous une grande observance.

## b) Principe et gestion du sevrage

Le sevrage est défini comme étant l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel, à l'initiative du sujet, ou qu'il s'inscrive dans une perspective thérapeutique, chez l'alcoololo-dépendant<sup>29</sup>.

Le DSM IV définit ainsi le sevrage :

1. Histoire d'arrêt ou de réduction d'une consommation éthylique importante et prolongée

2. Symptômes de sevrage (≥2) :

- Hyperactivité autonome (tachycardie, fièvre, sudation, hypertension artérielle)
- Tremor
- Insomnie

- Anorexie, nausées et vomissements, diarrhées
- Hallucinations sensitives (visuelles, auditives, cutanées)
- Agitation psychomotrice, désordres cognitifs
- Anxiété
- Convulsions

Des manifestations symptomatiques peuvent survenir sous la forme d'un syndrome de sevrage qui traduit un état de manque physique, psychique et comportemental. Ce syndrome dure parfois jusqu'à 10 jours après l'arrêt de la consommation. Trois grands types de symptômes caractérisent le syndrome de sevrage :

- des troubles subjectifs (anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars),
- des troubles neurovégétatifs (sueur, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle),
- des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements).

Le tableau clinique peut se compliquer de signes confusionnels, d'hallucinations, de delirium, de convulsions, d'hyperthermie. Le syndrome de sevrage est normalement résolutif en 2 à 5 jours, spontanément ou sous traitement.

Plusieurs échelles permettent d'apprécier la gravité du syndrome de sevrage:

>l'échelle CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol revised) : Cet outil, basé sur l'anamnèse et l'observation, nécessite deux à trois minutes aux soignants pour répondre à dix questions. Le score se matérialise dans un total maximal de 67 points. Une question évalue l'orientation du malade dans le temps et l'espace et elle est notée de 0 à 4 points, alors que neuf questions, notées de 0 à 7, portent sur l'apparition de nausées, de sueurs, d'une agitation, de céphalées, d'une anxiété, d'un tremor ou d'hallucinations tactiles, visuelles et auditives. L'usage de ce score permet la titration individuelle et la réduction des doses de médicaments administrés.

>L'index de Cushman (échelle de gravité clinique) utilisable par le personnel médical et infirmier :

Échelle de Cushman.

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

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

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

**Score et intensité**  
 0-7 : minime                      8-14 : moyenne                      15-21 : sévère

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

L'objectif du sevrage alcoolique est l'entrée du patient dans un processus d'abstinence complète et durable d'alcool. Comme nous le verrons par la suite, il se peut que l'abstinence ne constitue plus un dogme grâce à l'avènement du baclofène dans le traitement de l'alcoololo-dépendance.

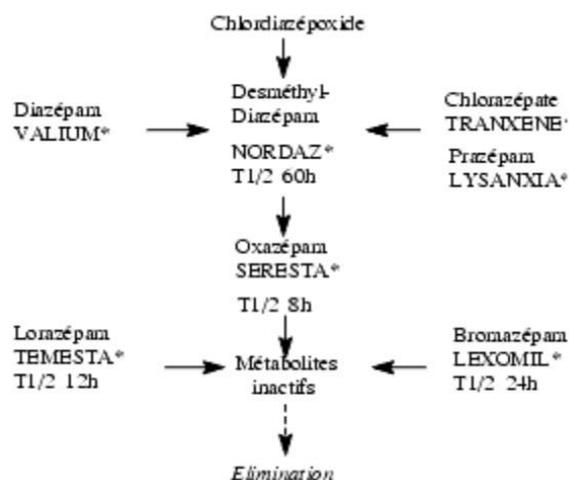
Le sevrage alcoolique peut se faire en ambulatoire ou dans une structure d'hospitalisation.

Les avantages du sevrage en ambulatoire sont la possibilité de la poursuite d'une activité professionnelle, le maintien des relations sociales et la meilleure acceptation de la maladie, car le patient n'a pas à assumer le statut de malade. Cependant le sevrage ambulatoire est contre-indiqué en cas d'antécédents de delirium tremens, de crise convulsive généralisée et de comorbidités somatique ou psychiatrique.

Le sevrage institutionnel permet une meilleure surveillance des malades, en particulier des patients isolés, il permet aussi de soustraire le patient à son environnement à risque (présence d'alcool, conflits...), il garantit la réalité du sevrage et l'observance des prescriptions, ce qui est indispensable en cas de syndrome de sevrage sévère.

Le traitement par benzodiazépines (BZD) en prévention d'un accident de sevrage permet de minorer ce risque de 10% à moins de 2%. L'intérêt du traitement n'est pas démontré chez les patients ne présentant pas de symptômes physiques de dépendance, cependant dans le cas d'un sevrage ambulatoire, la prévention des accidents de sevrage doit être systématique.

Les benzodiazépines sont aujourd'hui le traitement médicamenteux de première intention du syndrome de sevrage alcoolique car elles réduisent l'incidence et la sévérité du syndrome de sevrage, des crises d'épilepsie et du delirium tremens. Les benzodiazépines à demi-vie longue comme le diazépam préviennent mieux les convulsions, mais présentent un risque accru d'accumulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire. L'oxazépam a alors un intérêt particulier du fait d'un métabolisme non modifié :



Métabolisme des benzodiazépines anxiolytiques

En pratique, la voie orale doit être utilisée préférentiellement, trois schémas de prescription sont possibles :

> Prescription de doses réparties sur 24 heures :

- diazépam, un comprimé à 10 mg toutes les 6 heures pendant un à trois jours puis réduction jusqu'à l'arrêt en quatre à sept jours,
  - ou : diazépam 6 comprimés à 10 mg à intervalles réguliers le premier jour et diminution d'un comprimé chaque jour jusqu'à l'arrêt.
- Cette stratégie est recommandée en ambulatoire.

> Prescription personnalisée, éventuellement guidée par une échelle d'évaluation de la sévérité des symptômes.

> Utilisation d'une dose de charge unique par voie orale d'une benzodiazépine à demi-vie longue (exemple : 40 mg de diazépam en une prise).

D'autres benzodiazépines peuvent être utilisées concurremment avec une efficacité analogue : il est estimé que 10 mg de diazépam équivalent à 30 mg d'oxazépam, 2 mg de lorazépam, 1 mg d'alprazolam, et 15 mg de chlorazépate dipotassique.

Le traitement par benzodiazépine ne doit pas être prolongé au-delà de 10 jours, sauf en cas de dépendance préexistante aux benzodiazépines ou en cas de complications.

Le traitement médicamenteux doit toujours être accompagné d'une hydratation suffisante (1,5 à 2 litres par jour) mais sans hyperhydratation. Les perfusions sont à éviter chez le malade conscient. Le sevrage peut favoriser l'apparition de troubles graves neurologiques ou cardiaques par carence en vitamines du groupe B, en particulier en cas d'apport glucosé associé. Il est donc nécessaire d'administrer 500 mg par jour de vitamine B1 et de vitamine B6 à tout patient débutant un sevrage. L'administration parentérale doit être préconisée en cas de signes cliniques de carence pendant la première semaine<sup>30</sup>.

### c) Naltrexone

La naltrexone est un médicament antagoniste opioïde, il est indiqué dans le maintien de l'abstinence après sevrage. L'effet du traitement est de diminuer la sensation de plaisir liée à la consommation d'alcool par liaison aux récepteurs opioïdes  $\mu$  ce qui a pour effet d'inhiber le système de récompense en bloquant le relargage de dopamine. Elle s'oppose ainsi au renforcement positif secondaire à la

libération d'opioïdes endogènes induite par la consommation d'alcool. De nombreuses études montrent l'efficacité de la naltrexone à la dose de 50 mg par jour sur une période de quelques mois. Les effets secondaires de la naltrexone sont considérés comme bénins (nausées, vomissements), le risque connu d'hépatotoxicité ne survenant pas à cette dose.

Une méta-analyse de 2010 portant sur plus de 4000 sujets a montré l'intérêt de la naltrexone dans le traitement préventif de la rechute et son absence d'hépatotoxicité avec ce schéma posologique. Toutefois, ce travail montre que l'intérêt de ce traitement est limité dans le maintien de l'abstinence à long terme<sup>31</sup>.

#### d) Disulfirame

Le disulfirame est une molécule inhibant l'enzyme ALDH, cela a pour effet de provoquer une accumulation d'acétaldéhyde toxique dans l'organisme du buveur et provoque ainsi un effet « antabuse ». Le métronidazole, comme certains sulfamides hypoglycémifiants, ainsi que le coprin noir d'encre (*Coprinus atramentarius*) provoquent ce même syndrome lorsqu'ils sont consommés avec de l'alcool.

Cliniquement, l'effet « antabuse » est caractérisé par des troubles fonctionnels à type de flushs, nausées, céphalées, vertiges, hypotension, tachycardie, palpitation. Ces symptômes répétés à chaque prise d'alcool entraînent alors chez le patient un dégoût pour l'alcool censé décourager de nouvelles consommations. Le traitement peut être commencé 24h après la dernière prise de boisson alcoolisée.

L'efficacité du traitement repose sur l'observance du patient, l'adhésion est donc indispensable, le patient doit être très motivé, ce médicament ne peut donc pas être prescrit en première intention, ni chez les personnes souffrant d'un syndrome dépressif. Il s'agit plutôt d'un traitement adjuvant visant à faciliter l'abstinence chez des patients ayant besoin d'un interdit<sup>32</sup>.

Une récente méta-analyse confirme que le disulfirame possède bien un effet sur l'abstinence à court terme et allonge la durée d'abstinence. Cependant, du fait du manque d'étude sur l'usage à plus long terme et de la qualité des études disponibles, l'efficacité à long terme n'a pu être évaluée<sup>33</sup>.

### e) Acamprosate

L'acamprosate est un médicament dérivé de l'homotaurine, il présente une parenté structurale avec le GABA (Acide  $\gamma$ -aminobutyrique) et permettrait de rétablir l'activité GABAergique déprimée chez les alcoolos-dépendants. Ce médicament agirait aussi sur les récepteurs NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique) et sur les canaux calciques en diminuant l'excitabilité des neurones impliqués dans la dépendance. L'effet principal pour le patient est une diminution de l'appétence pour l'alcool avec un effet dose dépendant. Il a aussi été démontré que l'association Acamprosate-Disulfirame est plus efficace que l'acamprosate prescrit seul.

Une méta-analyse portant sur 17 études (4087 patients) confirme l'activité de l'acamprosate dans le maintien du sevrage alcoolique. L'abstinence obtenue à 6 mois est significativement supérieure dans le bras traité par rapport au bras placebo (acamprosate, 36.1% versus placebo, 23.4%;  $p < 0.001$ )<sup>34</sup>. Les auteurs concluent que l'acamprosate a un effet bénéfique significatif dans l'amélioration de l'abstinence chez les alcoolos-dépendants sevrés. La tolérance est bonne avec comme effets secondaires fréquents des diarrhées et céphalées cédant rapidement en début de traitement.

## **B Autres molécules**

### a) Topiramate

Le topiramate est un antiépileptique augmentant l'activité du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Trois études versus placebo ont été menées pour évaluer son efficacité dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Une méta-analyse a été réalisée. Elle conclut que le topiramate est plus efficace que le placebo. Il réduit le pourcentage de jours de forte consommation (23,2 %) et augmente le nombre de jours d'abstinence (2,9 jours)<sup>35</sup>.

Une étude de 2003 menée sur 150 patients alcoolos-dépendants pendant 12 semaines, a montré une différence significative entre les deux groupes au profit du topiramate pris à dose croissante entre 25 et 300 mg par jour. À la fin de l'étude, les patients sous topiramate consommaient 2,88 verres de moins que ceux sous placebo (IC à 95%,  $p = 0,0006$ ), et 3,10 verres de moins par jour de forte consommation ( $p =$

0,0009). De plus les patients sous topiramate ont diminué de 27,6% leurs nombres de jours de forte consommation ( $p = 0,0003$ ), et augmenté de 26,2% le nombre de jours d'abstinence ( $p = 0,0003$ ). Aucun effet indésirable grave n'a été relevé pendant l'étude<sup>36</sup>.

La deuxième étude réalisée sur 371 patients pendant 14 semaines, a comparé un groupe sous placebo (N=188) à un groupe prenant du topiramate, jusqu'à 300 mg par jour (N=183). Les sorties d'essai ont été comptabilisées comme des rechutes. Le topiramate s'est révélé plus efficace de 8,44% versus placebo pour réduire le nombre de jours de forte consommation ( $p = 0,002$ )<sup>37</sup>.

Deux autres études ont comparé Topiramate et Naltrexone :

La première comparait à 12 semaines un bras placebo, un bras topiramate (300 mg/j) et un bras naltrexone (50 mg/j). Le topiramate s'est montré significativement plus efficace que le placebo pour les critères suivant : délai de 1ère rechute (7,8 semaines contre 5), durée d'abstinence cumulée (8,2 semaines contre 5,6), semaines de forte consommation (3,4 semaines contre 5,9), pourcentage de sujets abstinents à 4 semaines (67,3% contre 42,6) et 8 semaines (61,5% contre 31,5%). En revanche aucune différence significative n'a été montrée entre le placebo et la naltrexone, ni entre le topiramate et la naltrexone<sup>38</sup>.

La seconde étude, menée pendant 6 mois chez 102 patients répartis en deux groupes (topiramate 200 à 400 mg/j vs Naltrexone 50 mg/j), a montré une réduction substantielle de la consommation dans les deux groupes, aucune différence significative entre ces deux groupes n'a été mise en évidence.

Seule une tendance à une meilleure réduction du « craving » a pu être relevée en faveur du Topiramate<sup>39</sup>.

## b) Nalméfène

Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opioïdes, il est structurellement similaire à la naltrexone (même formule brute). Ses avantages par rapport à la naltrexone sont sa demi-vie plus longue, sa meilleure biodisponibilité par voie orale et son absence d'hépatotoxicité dose-dépendante. Des études *in vitro* ont démontré que le nalméfène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  et une activité agoniste partielle sur le récepteur  $\kappa$ .

Une étude de 2007 a cherché à évaluer l'efficacité du médicament chez les patients ayant des difficultés à contrôler leur consommation. Le traitement n'a pas été donné systématiquement, mais à la demande, lorsque la consommation d'alcool était imminente. Deux groupes de patients ont été constitués : Nalméfène 10 à 40 mg/j (N=242) versus Placebo (N=161), l'étude a duré 28 semaines. Une intervention psychosociale de type BRENDA y était associée. La consommation a diminué dans les deux groupes, significativement plus dans le groupe Nalméfène: le nombre de jour de forte consommation est passé de 15,5 avant inclusion, à 9 jours dans le bras Nalméfène, et de 16,2 à 11 jours dans le bras placebo ( $p=0,0065$ )<sup>40</sup>.

Une autre étude a porté sur 105 patients alcoolo-dépendants sevrés, traités par nalméfène à la dose de 20 ou 80 mg/j versus placebo pendant 12 semaines. Ce traitement était associé à une TCC (Thérapie Cognitive Comportementale). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux doses de Nalméfène. Les patients traités par le nalméfène ont significativement moins rechuté que les patients sous placebo ( $p<0,02$ ), ce risque de rechutes était 2,4 fois supérieur dans le groupe placebo<sup>41</sup>.

Une étude de 12 semaines portant sur 270 patients alcoolo-dépendants sevrés, répartis en 4 groupes (Nalméfène 5 mg/j, Nalméfène 20 mg/j, Nalméfène 40 mg/j, Placebo), n'a montré aucune différence significative entre les 4 groupes. Tous les patients ont diminué leur consommation au cours de l'étude, les sorties d'étude ont été plus importantes dans les groupes nalméfène. Les effets indésirables principalement relevés ont été insomnies, vertiges, confusions, nausées<sup>42</sup>.

Une dernière étude, parue en 1994, confirme ces résultats. Elle a comparé pendant 12 semaines, 21 patients répartis en 3 groupes: Nalméfène 10 mg/j, Nalméfène 40 mg/j, et placebo. Il y a eu significativement moins de rechute dans le groupe Nalméfène 40 mg/j que dans les deux autres ( $p\leq 0,05$ ), et le nombre de verres consommés par jour a diminué dans les deux groupes Nalméfène par rapport au groupe placebo ( $p<0,04$ )<sup>43</sup>.

Le 25 février 2013, l'agence européenne du médicament (EMA) a donné une autorisation de mise sur le marché (AMM) au nalméfène pour la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes dépendants avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Cela ouvre la voie à l'AMM en France. Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des sensations vertigineuses, des insomnies et des céphalées<sup>44</sup>.

Le SMR (Service Médical Rendu) pour cette molécule est en cours d'évaluation, les premiers rapports de l'HAS laissent supposer qu'il sera faible.

### c) Ondansétron

Ce médicament est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT-3, il est utilisé actuellement en prévention des nausées et vomissements immédiats et retardés post chimiothérapies et en prévention des nausées et vomissements post-opératoires. Plusieurs essais cliniques de l'ondansétron dans le traitement de l'alcool-dépendance ont été publiés dans la littérature.

La meilleure étude, randomisée en double aveugle menée sur 271 patients pendant 11 semaines a comparé 3 posologies d'ondansétron (1 µg/kg, 4 µg/kg, 16 µg/kg, 2 fois par jour) contre placebo. Une TCC y était associée. La consommation d'alcool a été significativement améliorée par rapport au placebo. Les patients consommaient moins sous Ondansétron (4 à 5 verres selon les posologies) que sous placebo (6,9 verres) ( $p=0,03$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,02$  pour chaque posologie respectivement 1, 4 et 16 µg/kg). La dose de 4 µg/Kg a augmenté significativement le pourcentage de jours d'abstinence (70,1% contre 50,2%,  $p=0,02$ ), de même que les jours d'abstinence par semaine (6,74 contre 5,92,  $p=0,03$ )<sup>45</sup>.

L'ondansétron, comme tous les sétrons, est par ailleurs connu pour augmenter l'intervalle QT, ce qui en ferait un produit à utiliser avec précaution<sup>46</sup>.

### d) Aripiprazole (Abilify®)

Cet antipsychotique, agoniste partiel du récepteur dopaminergique D2, pourrait avoir un mécanisme d'action plus complexe, il est parfois présenté comme "stabilisateur" des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques.

Une étude de 2008 portant sur 295 patients alcool-dépendants sevrés, randomisés en deux groupes : Aripiprazole (jusqu'à 30 mg/j) ou placebo, pendant 12 semaines, n'a montré aucune différence concernant : le pourcentage moyen de jours d'abstinence, le pourcentage de patients n'ayant pas de fortes consommations, et le délai de reprise du 1er verre. En revanche, dans le groupe aripiprazole, les patients ont consommé significativement moins de verres par jour de consommation (4,4 vs 5,5 ;  $p<0,001$ ). Il y a eu plus d'effets indésirables sous aripiprazole que sous placebo (82,8% vs 63,6%), et plus d'arrêt de traitements (40,3% vs 26,7%)<sup>47</sup>.

Une autre étude incluant 75 patients alcool-dépendants sevrés et randomisés en deux groupes (Naltrexone 50 mg/j versus aripiprazole 5 à 15 mg/j) pendant 16 semaines, n'a pas montré de différence entre les deux groupes concernant le

nombre de sujets abstinents pendant toute l'étude, et le nombre de sujets ayant rechuté. En revanche les patients sous aripiprazole sont restés abstinents plus longtemps que ceux sous naltrexone. Les auteurs concluent que l'aripiprazole est sur le même plan que la naltrexone en termes d'efficacité dans la prévention de la rechute des alcoolo-dépendants<sup>48</sup>.

Une dernière étude a évalué l'effet de l'aripiprazole sur la consommation d'alcool et sur l'activation du cerveau induite par l'alcool. Des patients alcoolo-dépendants ne désirant pas de traitements ont été recruté et randomisé en deux groupes (Aripiprazole N=14 et placebo N=15). Leur consommation d'alcool a été analysée pendant les 14 jours du traitement. Ils ont alors été soumis à une stimulation alcool-induite (consommation d'une petite quantité d'alcool puis visionnage de photographies dans un ordre aléatoire de boissons alcoolisées et de boissons non alcoolisées). Les patients cotaient leur envie de boire et, les modifications cérébrales étaient évaluées par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale fonctionnelle. Les auteurs ont alors noté une augmentation significative de l'activité cérébrale au niveau du striatum ventral droit chez les patients sous placebo par rapport aux patients sous Aripiprazole ( $p < 0,005$ ). Ces derniers avaient aussi une consommation inférieure pendant les 14 jours de traitements<sup>49</sup>.

Ces études n'apportent pas suffisamment d'arguments en faveur de la prescription d'aripiprazole : une étude randomisée en double aveugle versus placebo sur des patients non sevrés en nombre optimal permettrait une évaluation plus précise de l'efficacité du médicament ainsi que de sa tolérance.

#### e) Rimonabant

Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs CB1 des canabinoïdes endogènes dont la stimulation provoque un effet anorexigène. Une étude sur 1 an a montré une perte de poids d'environ 5 Kg chez les patients prenant quotidiennement 20 mg de rimonabant<sup>50</sup>. Dans le traitement de l'alcoolisme, plusieurs études ont été effectuées chez l'homme mais aucune ne montre une efficacité significative du Rimonabant à 20 mg/j par rapport au placebo. Chez l'animal, la quantité relative de Rimonabant administrée était bien supérieure (2 à 10 mg/kg/j) à celle administrée chez l'homme, les résultats sont en faveur du Rimonabant dans l'aide au maintien de l'abstinence. Les auteurs suggèrent que chez l'animal, à la différence de chez l'homme, la totalité des récepteurs CB1 a pu être bloqué, et l'effet a pu être mesuré. Ceci permet donc de supposer qu'en augmentant les doses chez l'homme, on pourrait obtenir des résultats significatifs<sup>51</sup>.

Cependant, le rimonabant n'est pas dénué d'effet indésirable : les plus courants sont la dépression, les vertiges, les nausées, des troubles du sommeil et des rêves, des troubles sensoriels, musculaires et cutanés. Des effets indésirables graves ont aussi été notifiés à l'agence européenne du médicament parmi lesquels des troubles dépressifs et suicidaires chez des patients qui pour la moitié d'entre eux n'avaient jamais eu de pathologie psychique. Il fut notifié également des troubles psychotiques et des mouvements anormaux. Le rimonabant est aussi responsable de lésions hépatiques et rénales, ce qui le contre-indiquerait chez des patients alcoolo-dépendants dont la fonction hépatique est peut-être déjà détériorée<sup>52</sup>. Ce médicament n'est plus disponible depuis 2008, le rapport bénéfice risque du produit étant considéré comme défavorable.

#### f) Kétamine

Une étude a fait le lien entre la potentialisation de l'effet de la kétamine par la naltrexone et son application dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. Les résultats ont suggéré que l'antagonisme du récepteur NMDA par la kétamine et l'antagonisme des récepteurs opioïdes par la naltrexone pouvait augmenter les effets protecteurs de la naltrexone sur la consommation d'alcool<sup>53</sup>. Cependant, la kétamine est un produit stupéfiant utilisé pour son effet anesthésiant chez l'homme et les animaux, cette molécule est souvent détournée et consommée avec d'autres drogues pour son effet dissociatif (impression de dissociation entre le corps et l'esprit). Elle présente un grand danger pour l'utilisateur hors d'un contexte hospitalier et, de ce fait, ne doit pas et ne sera pas commercialisée en ville.

#### g) Mémantine

La mémantine, utilisée dans le traitement des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer, est un antagoniste de certains récepteurs cérébraux du glutamate. Le traitement vise à réguler la transmission glutamatergique qui est altérée dans cette maladie. En effet, un excès d'activation neuronale par le glutamate est responsable de l'excitotoxicité par le calcium (messager secondaire de l'activation par le glutamate) ce qui peut aboutir à la mort cellulaire et donc à la perte des facultés cognitives. Certaines études depuis 2009 montrent une stabilisation des facultés cognitives des patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui sont traités par la mémantine en association avec de la vitamine D (Amélioration du score MMS,  $p < 0,001$  mais peu ou pas d'effet pour la mémantine ou la vitamine D seule<sup>54</sup>.)

La mémantine augmente aussi l'expression du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) au niveau cortical et du striatum. Or il semble que le BDNF participe à une boucle d'autorégulation de la consommation d'alcool au niveau du striatum dorsal. L'auteur en conclut que la mémantine diminue la consommation d'alcool et la motivation à consommer de l'alcool. La mémantine pourrait avoir un intérêt thérapeutique dans le traitement de l'alcool-dépendance<sup>55</sup>.

Toutefois les effets secondaires hépatiques et cardiaques (Risque de bloc auriculo ventriculaire nécessitant un ECG systématique avant prescription) de la mémantine sont à prendre en compte dans un contexte de consommation abusive d'alcool.

#### h) Acide gamma-hydroxybutyrique

Ce métabolite du GABA<sup>56</sup> est un médicament en solution liquide commercialisé en Italie et en Autriche dans le traitement de l'alcool-dépendance et dans de nombreux pays dans le traitement de la narcolepsie-cataplexie. Il est encore appelé GHB ou oxybate de sodium, c'est un puissant déprimeur du système nerveux central, aussi appelé « drogue du viol ».

L'oxybate de sodium semble d'abord agir sur le récepteur GABA-B. Il a également un récepteur propre qui a de nombreuses homologues fonctionnelles avec le récepteur GABA-B. Il semble aussi moduler directement ou indirectement l'activité d'autres neurotransmetteurs, notamment celle des systèmes sérotoninergique et dopaminergique cérébraux.

Le GHB est le seul traitement à avoir fait l'objet d'études dans les deux dimensions du traitement de l'alcool-dépendance : Prévention et traitement du syndrome de sevrage et maintien de l'abstinence :

- Prévention du syndrome de sevrage :

Deux méta-analyses issues de la revue Cochrane sont disponibles, la première conclue que le GHB a une meilleure efficacité que le placebo mais que les données sont insuffisantes pour conclure à une différence d'efficacité par rapport aux benzodiazépines<sup>57</sup>. La 2ème méta-analyse conclut qu'il n'y a pas assez de preuves d'efficacité et de bonne tolérance concernant le GHB dans le syndrome de sevrage, en effet, cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différences fortes par rapport au placebo, aux BZD et aux anticonvulsivants<sup>58</sup>.

- Syndrome de sevrage :

Conformément aux conclusions des méta-analyses, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité et la tolérance du GHB dans la prévention du syndrome de sevrage

alcoolique. Il est encore plus difficile de conclure quant à la place du GHB dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique lorsqu'il est avéré. D'autres études sont nécessaires, le comparant notamment au produit de référence, le diazépam de manière à en situer le rapport bénéfice/risque<sup>59</sup>.

- Maintien de l'abstinence :

Une méta-analyse montre aussi que sous GHB, l'abstinence à 3 mois est statistiquement supérieure au placebo mais pas à 6 mois<sup>60</sup>.

Des études comparatives GHB, disulfirame, naltrexone et des méta-analyses montrent que le GHB est plus efficace que le placebo mais qu'il n'y a pas de différence significative entre GHB et disulfirame ou naltrexone<sup>61</sup>.

Enfin une étude a été menée chez des patients non répondeurs au traitement de leur alcool-dépendance : sur les 60% de patients ayant terminé l'étude, 40% n'ont pas répondu non plus au GHB, 35% était encore sous traitement à 1 an, 15% avait fortement réduit leur consommation, et 11% était abstinent<sup>62</sup>.

Le GHB est un produit fortement détourné pour un usage récréatif et parfois pour un usage criminel, ce produit est aussi fortement addictogène.

Ces arguments montrent que cette molécule ne présente aucun intérêt dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

### i) Finastéride

Le finastéride est un traitement de l'adénome prostatique (5 mg/J) et de l'alopecie androgénique chez les hommes de 18 à 41 ans (1 mg/J). C'est un anti-androgène diminuant la formation de dihydrotestostérone (DHT) à partir de la testostérone par inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase.

Récemment, une étude américaine a montré que le finastéride est associé à une baisse de la dépendance à l'alcool. L'étude confirme en parallèle les effets indésirables sexuels du médicament (dysfonction érectile, baisse de la libido).

Sur les 63 patients buveurs inclus dans l'étude (consommateurs d'au moins une boisson alcoolisée par semaine), 41 d'entre eux (65%) ont noté une diminution de leur consommation d'alcool. En effet, le nombre moyen de verres standards est passé de 5,2 à 2 verres par semaine. Certains patients ont déclaré ne plus pouvoir tolérer l'alcool après le début du traitement. 32% des patients n'ont pas modifié leurs

habitudes de consommation, et les 3% des patients restants ont augmenté leur consommation.

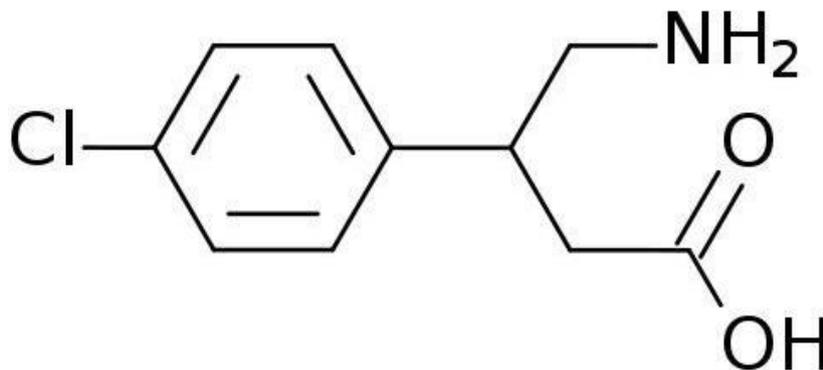
Ces résultats sont à interpréter à la lumière de plusieurs limites : l'absence d'un groupe comparateur dans l'étude, l'utilisation de questionnaires, les biais de mémoire des participants, la taille de l'échantillon, etc. D'autres études seront nécessaires pour comprendre l'effet du finastéride sur le système nerveux central et son implication dans les phénomènes de dépendances<sup>63</sup>.

Par ailleurs ce médicament masque une éventuelle élévation du PSA et son utilisation à long terme peut conduire à retarder le diagnostic d'un cancer de la prostate<sup>64</sup>.

### **I-3 : Le Baclofène**

#### A Relation structure activité

Le baclofène est l'acide 4-amino-3-(p-chlorophényl) butyrique. Il est commercialisé sous forme racémique. La formule développée est la suivante :

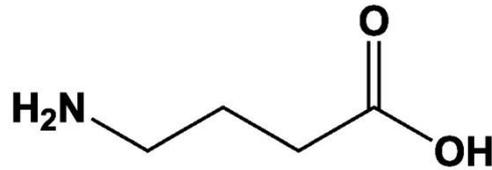


Structure moléculaire du baclofène

Une étude de 2001 a cherché à modéliser le baclofène pour en évaluer son affinité vis-à-vis du récepteur GABA-B, l'équipe a conclu que le groupement aromatique (p-

chlorophényl) se lie au récepteur GABA-B au niveau d'une poche formée par les acides aminés Tyr366 et Tyr395<sup>65</sup>.

L'analogie structurale de la molécule avec le GABA explique son activité agoniste des récepteurs GABA-B.



Structure moléculaire du GABA

## B Galénique

Le baclofène est une poudre cristalline blanchâtre sans odeur ou presque, ayant un poids moléculaire de 213,67 g.mol<sup>-1</sup>. Il est légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol et insoluble dans le chloroforme.

Il est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 10,00 mg administrables par voie orale ainsi qu'en solutions conditionnées en ampoules et flacons dosés à 0,05 mg/mL, 10 mg/20mL et 10 mg/5mL injectables par voie intrathécale<sup>66</sup>.

## C Pharmacocinétique

### *Absorption :*

Par voie orale, le pic sérique de baclofène est atteint en moins de deux heures, les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose administrée.

### *Distribution :*

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est approximativement de 30%. Dans le liquide céphalorachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma. Le baclofène traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures.

### *Métabolisme :*

Le baclofène est métabolisé en très faible proportion (5%) par le foie par désamination sous forme d'acide bêta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique, son métabolite principal pharmacologiquement inactif.

### *Elimination*

Le médicament est éliminé essentiellement sous forme inchangée dans l'urine, en 72 heures, 75% de la dose est excrété par voie rénale dont 5% sous forme de métabolites. Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

La clairance du baclofène est donc beaucoup plus faible et sa demi-vie beaucoup plus longue chez les personnes atteints d'insuffisance rénale<sup>67</sup>.

### *Particularités de la voie intrathécale :*

En bolus intrathécal, le produit commence à agir généralement en une demi-heure à une heure après administration. Son effet dure de 4 à 8 heures.

En perfusion continue, l'effet antispastique apparaît 6 à 8 heures après la mise en place de la perfusion. L'activité maximale est observée en 24 à 48 heures.

Après administration intrathécale en bolus, le volume de distribution varie de 2 à 157 ml.

Sous perfusion intrathécale continue de 50 à 1200 µg/jour, l'état d'équilibre est atteint en 2 jours, avec des taux de baclofène de 130 à 140 ng/ml dans le LCR lombaire.

En perfusion intrathécale, les quantités de baclofène qui franchissent la barrière hémato-encéphalique vers la circulation sanguine sont faibles : elles ne dépassent pas 5 ng/ml.

Après bolus ou perfusion, la clairance rachidienne moyenne est de 30 ml/heure et la demi-vie d'élimination rachidienne est de 1 à 5 heures après l'administration de 50 à 136 µg de produit<sup>68</sup>.

## D Pharmacodynamie

Le baclofène, analogue structural du GABA, se fixe préférentiellement sur les récepteurs GABA-B. Il s'agit d'un récepteur couplé aux protéines Gi/o ce qui correspond à une inhibition de l'adénylate cyclase et donc à une diminution du taux d'AMP cyclique intracellulaire aboutissant à une diminution de l'afflux calcique et donc à une baisse de l'exocytose de neuromédiateurs. Ces récepteurs ont d'abord été mis en évidence sur les terminaisons présynaptiques où ils servent d'autorécepteurs ou d'hétérorécepteurs dont la stimulation entraîne la diminution de

la libération des neuromédiateurs. D'autres études ont montré la présence de récepteurs GABA-B au niveau somato-dendritique sur différents types de neurones. Leur stimulation produit une augmentation de la conductance potassique, associée à une hyperpolarisation (potentiel postsynaptique inhibiteur lent), donc à une diminution d'activité neuronale.

Les récepteurs GABA-B sont codés par deux gènes correspondant aux deux protéines GABA-B1 et GABA-B2 qui forment des hétéro-dimères B1-B2. Ils se distinguent des récepteurs GABA-A par leur capacité à être stimulés sélectivement par le baclofène<sup>69</sup>.

L'effet pharmacologique du baclofène réside dans son action au niveau médullaire présynaptique (réduction de la libération des neurotransmetteurs excitateurs).

## E Résumé des caractéristiques du produit

### a) Indications :

Le baclofène, médicament de liste I, est prescrit depuis de nombreuses années dans le traitement symptomatique de la spasticité chronique sévère d'origine médullaire ou secondaire à une infirmité motrice d'origine cérébrale de l'enfant ou de l'adulte. Il est utilisable par voie orale, mais aussi par voie intrathécale stricte (à l'exclusion de toute autre voie parentérale) pour la pratique des doses-tests uniques en bolus ainsi qu'en usage chronique, à l'aide de pompes implantables spécifiquement adaptées à l'administration intrathécale continue de solutions de baclofène<sup>70</sup>.

Par voie orale, la dose maximale recommandée est de 75 mg par jour en ville, celle-ci peut être augmentée jusqu'à 120 mg par jour en milieu hospitalier.

Le traitement par baclofène doit être adapté individuellement et mis en place de façon progressive en fonction de la tolérance et de l'efficacité à n'éliminer que les manifestations gênantes de la spasticité. De même, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement. En effet des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions, voire un état de mal épileptique, et des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement. Une diminution progressive des doses est donc recommandée.

Schéma posologique recommandé par l'AMM :

- 5 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours puis
- 10 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours
- 15 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours
- 20 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours

b) Mises en garde et précaution d'emploi :

Il existe un certain nombre de mises en garde et de précautions d'emploi relatifs à l'utilisation du baclofène :

-Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté, une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardiovasculaires est donc essentielle chez les patients souffrant de maladies cardiopulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.

-Une aggravation a été observée sous baclofène, administré par voie orale chez les patients présentant des troubles psychotiques (dont schizophrénie), un état confusionnel, une maladie de Parkinson.

-En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

-Le baclofène doit être utilisé prudemment chez les patients insuffisants rénaux (risque de surdosage notamment chez les personnes âgées) ou hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, de troubles rénaux, de dépression, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, ou insuffisance cérébro-vasculaire. L'insuffisance respiratoire ou cérébro-vasculaire pouvant en effet être exacerbée par le baclofène.

-Chez les patients épileptiques, des crises comitiales peuvent survenir à doses thérapeutiques ou en cas de surdosage ou encore lors d'un sevrage. La poursuite du traitement antiépileptique et le renforcement de la surveillance du traitement est donc indispensable chez ces patients.

-En cas d'hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.

-Chez les patients présentant des antécédents de dysautonomie: la présence de stimuli nociceptifs ou l'arrêt brutal du baclofène pourrait induire un épisode dysautonomique.

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

-Lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre la station debout ou une marche équilibrée, l'utilisation du baclofène doit également être prudente.

De plus, les effets indésirables sont fréquents, ils surviennent généralement en début de traitement, lors de l'augmentation trop rapide des posologies ou l'utilisation de doses trop élevées ; ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être diminués voire supprimés par une diminution de la posologie. Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.

Dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolisme, les doses de baclofène sont parfois très élevées ; nous verrons que les effets indésirables peuvent être responsables de l'échec du traitement, et qu'il est possible en persévérant de les minorer pour réussir à atteindre l'indifférence à l'alcool, but du traitement.

### c) Effets indésirables :

Les effets indésirables observés dans le cadre de doses autorisées par l'AMM sont les suivants :

#### *Effets neurologiques*

- Très fréquents : somnolence, surtout en début de traitement, asthénie,
- Plus rarement : vertiges, confusion, dépression respiratoire, hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale, dysphorie, dépression, céphalées, acouphènes, paresthésie, insomnies, tremblements, dysarthrie, troubles de l'accommodation,
- Abaissement du seuil épiléptogène chez les épileptiques.

#### *Effets digestifs*

- Nausées, vomissements, constipation,
- plus rarement: diarrhée, anorexie, sécheresse buccale, dysgueusie.

#### *Effets cardiovasculaires*

- Hypotension, bradycardie.

#### *Effets urogénitaux*

- Aggravation d'une dysurie préexistante.

### *Effets cutanés*

- Éruption cutanée, sueurs.

### *Autres*

- Augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients,
- Bilan hépatique modifié : augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases.

### d) Surdosage :

En cas de surdosage, les signes cliniques sont ceux des dépresseurs du système nerveux avec des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, une hypotonie musculaire qui peut durer 72 heures et pouvant atteindre les muscles respiratoires ainsi que d'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hyper-sialorrhée et convulsions.

Il n'existe pas d'antidote au baclofène.

La conduite à tenir commence par l'arrêt immédiat du traitement, une prise en charge hospitalière est indispensable avec traitement symptomatique des défaillances viscérales, traitement des hypo ou hypertension, des troubles gastro-intestinaux, et administrations de benzodiazépines en cas de convulsions. En cas de prise d'une dose potentiellement toxique, il faut envisager l'administration de charbon activé, surtout au cours de la période suivant immédiatement l'ingestion. Un lavage gastrique doit être envisagé dans les 60 minutes suivant l'ingestion d'une surdose pouvant menacer le pronostic vital. En cas de coma ou de convulsions, il faut intuber le patient avant d'amorcer la décontamination gastrique. Le baclofène étant éliminé par voie rénale, il faut maintenir un débit urinaire élevé par administration de fortes quantités de liquides ainsi qu'un diurétique. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse est indiquée.

### e) Interactions :

Le baclofène ne présente que des interactions de type pharmacodynamique : il potentialise l'effet des antihypertenseurs, une surveillance de la tension artérielle et une réduction des doses d'antihypertenseur peuvent être nécessaires. Avec les antidépresseurs imipraminiques, le baclofène peut augmenter les risques d'hypotonie musculaire. Enfin, avec les dépresseurs du système nerveux central (opiacés, hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, neuroleptiques, antihistaminiques, etc.),

le baclofène peut majorer la dépression centrale et diminuer l'état de vigilance des conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

#### f) Grossesse, allaitement :

Pendant la grossesse, le baclofène traverse le placenta. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale ; cependant en clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du baclofène est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Le baclofène ne doit pas être utilisé au cours des 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

L'arrêt brutal du baclofène peut entraîner un syndrome de sevrage qui peut se manifester par des convulsions chez le nouveau-né. La revue PEDIATRICS rapporte un cas d'enfant dont la mère a pris 80 mg de baclofène en quatre prises par jour pendant sa grossesse. Le nouveau-né a présenté des convulsions généralisées résistantes aux anticonvulsivants standards. Il lui a été administré du baclofène à la dose de 1 mg/kg/jour en 4 prises, les convulsions ont cessé 30 minutes après l'administration de la première dose<sup>71</sup>.

Le baclofène passe dans le lait à de faibles concentrations après administration orale unique et ne semble pas entraîner, dans ce cas, de risque pour le nourrisson. L'allaitement pourrait donc être envisagé si nécessaire, à condition de mettre en route une surveillance clinique régulière de l'enfant.

#### F Ouverture sur une nouvelle utilisation dans l'aide au maintien du sevrage alcoolique :

Depuis 2008 et la parution de l'ouvrage du Pr Ameisen « Le dernier verre »<sup>72</sup>, le baclofène est fortement médiatisé pour son utilisation dans le traitement de l'alcoolodépendance. En effet, ce livre rapporte l'expérience de son auteur lui-même qui, alcoolique, a cherché à s'en sortir en élaborant sur lui-même un protocole d'auto-administration du baclofène :

Il consulta plusieurs publications notamment celle de G. Addolorato « L'aptitude du baclofène à réduire l'envie de boire et la prise d'alcool » paru en 2000<sup>73</sup>. L'article présente les résultats d'une étude effectuée sur dix sujets masculins alcooliques, à qui a été administré du baclofène aux doses de 15 mg par jour les

trois premiers jours, puis 30 mg les 27 jours restants. Neuf patients ont terminé l'étude, parmi ceux-ci, deux ont continué à boire tout en réduisant significativement leur consommation quotidienne durant la première semaine de traitement, tandis que les sept autres sont restés abstinents durant toute la durée de l'essai. Les patients ont aussi rapporté que l'obsession de boire avait disparu.

Il mit au point un « protocole thérapeutique » qu'il qualifiait de « rigoureux », lui permettant d'expérimenter sur lui-même les effets du baclofène à hautes doses. Il commença à 30 mg par jour, puis augmenta de 20 mg tous les trois jours en s'accordant 20 à 40 mg supplémentaires quand l'envie de boire ou le stress était trop fort. Cette dose supplémentaire faisait disparaître le "craving" au bout d'une heure.

Après quelques semaines il prit 270 mg de baclofène dans la journée et se rendit compte qu'il était devenu « indifférent à l'alcool ». Il n'avait plus envie de boire.

Il écrivit un article scientifique sur son cas qui parut dans la revue « Alcohol and alcoholism » en 2005<sup>74</sup>.

L'arrivée du baclofène modifie les perspectives de prise en charge du traitement de l'alcoolisme, il pourrait être une vraie alternative aux autres traitements pas toujours efficaces. Cibler la population et le bénéfice attendu. Le Professeur Pascal JAURY de l'université Paris Descartes parle même des trois nouveaux paradigmes pour la prise en charge de l'alcoolisme :

- « L'abstinence totale ne serait plus nécessaire pour traiter les problèmes d'alcoolisme.
- On pourrait soigner efficacement les patients non dépendants ayant un problème d'alcool.
- On pourrait obtenir « l'indifférence à l'alcool ».

La notion de dose seuil est importante : tant que celle-ci n'est pas atteinte, l'effet du baclofène reste médiocre, il faut donc augmenter progressivement la dose jusqu'à obtenir cette sensation d'indifférence à l'alcool. Néanmoins l'augmentation des doses n'est pas toujours facile : si les effets indésirables ont été bien supportés par un seul sujet (le Dr Ameisen), il peut en être tout autrement à l'échelle de larges cohortes de patients.

## G Mise en place du traitement par le baclofène

La mise en place du traitement par baclofène ne peut se faire qu'après discussion avec le patient et adhésion de celui-ci. Dans ce but, certaines informations essentielles doivent être délivrées au patient, celles-ci sont énoncées dans le « guide de prescription du baclofène dans le traitement des problèmes d'alcool »<sup>75</sup> dont voici un extrait :

*« 1. Le traitement par le baclofène a pour but de vous rendre indifférent à l'alcool, c'est-à-dire de faire disparaître cette préoccupation de votre esprit. L'alcool deviendra progressivement une pensée comme une autre qui ne s'accrochera plus indéfiniment dans votre cerveau. Le but ultime est de vous sentir libéré de l'envie de boire. L'abstinence stricte et définitive n'est plus systématiquement le but recherché.*

*2. Le baclofène est un « vieux » médicament commercialisé depuis plus de 40 ans. Il est utilisé pour diminuer la spasticité musculaire c'est-à-dire l'enraidissement du muscle lié à son inactivité qu'on observe chez les personnes paralysées des membres inférieurs par exemple. De ce fait, on en connaît bien les effets indésirables et on a un bon recul sur sa prescription. Il existe aussi quelques travaux qui ont recensé les prescriptions à hautes doses ainsi que ses interactions potentielles avec l'alcool. Tout ceci fait qu'on sait assez bien à quoi s'attendre avec ce médicament.*

*3. La dose qu'il vous faudra pour atteindre ce stade d'indifférence n'est pas standard et sera recherchée en fonction de vos réactions et vos impressions au fur et à mesure de la prise du médicament et de l'escalade des doses. Vous sentirez vous-même lorsque vous aurez l'impression d'être à la bonne dose. La dose efficace et les effets indésirables sont imprévisibles avant l'initiation du traitement.*

*4. Les doses que vous prendrez pourront être très supérieures aux doses habituellement prescrites pour ce médicament, elles oscilleront souvent entre 0,5 mg/kg/j à 4 mg/kg/j parfois plus. Soit pour une personne de 70kg de 30 mg à 280 mg par jour.*

*5. Il faudra respecter une ascension progressive du médicament pour atténuer les effets indésirables qui surviennent lorsqu'on augmente trop rapidement les doses. En moyenne, il faut 6 à 12 semaines pour atteindre la dose souhaitée.*

6. Les effets indésirables sont bien connus mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Vous pourrez n'avoir aucun effet indésirable ou au contraire plusieurs qui seront plus ou moins gênants. Leur évolution est variable mais dans l'ensemble ils ont tendance à s'atténuer avec le temps. Ils sont de toute façon réversibles dès que vous réduirez la dose ou éventuellement arrêterez le médicament.

7. La durée du traitement sera fonction de vos impressions. Certains patients arrêtent après quelques mois et n'ont plus de problème avec l'alcool sans prendre de baclofène, mais dans la majorité des cas ils doivent continuer le traitement car ils rechutent s'ils arrêtent le baclofène.

8. En règle générale vous resterez plusieurs semaines voire plusieurs mois à la dose maximale puis vous réduirez progressivement jusqu'à ce que vous trouviez votre dose d'entretien. Nous manquons de recul pour être plus précis.

L'initiation du traitement doit se faire progressivement. En règle générale, les patients débutent avec 15 mg répartis en trois prises quotidiennes, puis après 3 à 4 jours la dose peut être augmentée à 30 mg par jour. Par la suite il est recommandé d'augmenter la dose de 10 mg tous les trois à cinq jours jusqu'à la dose thérapeutique qui est variable d'un patient à l'autre et qui est imprévisible.

Le traitement se prend généralement en quatre prises par jours, mais un étalement plus important des doses pourrait favoriser la tolérance et permettre une meilleure couverture de la journée. Le Pr Ameisen recommande une prise au coucher pour éviter les rêves alcooliques très angoissants.

Certains prescripteurs proposent une progression plus rapide en augmentant de 20 mg tous les trois jours pendant la première quinzaine puis ralentissent à 20 mg par semaine.

Lorsque les effets indésirables sont trop importants, il est conseillé de maintenir le dosage quelques jours. Si la gêne disparaît on peut continuer l'augmentation des doses, sinon on peut réduire la dose jusqu'à revenir à la dernière dose bien tolérée pendant une ou deux semaines, puis retenter plus progressivement l'augmentation des doses.

L'expérience a montré qu'il n'est pas nécessaire d'être sevré avant d'initier le traitement, néanmoins une restriction volontaire jusqu'à ce que l'indifférence s'installe peut aider le patient à s'investir activement dans sa prise en charge.

Lorsque la dose efficace est atteinte, il est recommandé de rester à cette dose pendant deux à trois mois. Une façon de savoir si la dose efficace est atteinte est de diminuer progressivement la posologie jusqu'à ce que l'envie de boire réapparaisse.

*Il suffit alors de ré-augmenter la dose au palier supérieur. Après quelques semaines de stabilité, on peut diminuer la posologie à la recherche de sa dose d'entretien, la diminution peut se faire soit très lentement (10 mg par semaine), soit par paliers plus importants (descendre aux deux tiers de la dose maximale et y rester quelques semaines). La dose d'entretien se situe généralement entre le tiers et la moitié de la dose maximale.*

*L'expérience a montré que certaines personnes ont pu arrêter le baclofène après quelques mois ou quelques années de traitement, il s'agit néanmoins d'une minorité de patients, pour les autres il est recommandé de continuer le traitement pour éviter les rechutes.*

*Les effets indésirables du baclofène sont dose-dépendants, ils diffèrent par leur nature et leur intensité, tous les patients ne présentent pas la totalité des effets indésirables. La gestion de ces effets indésirables se fait comme vu précédemment, en diminuant la dose puis en la ré-augmentant plus progressivement. »*

Le danger du baclofène ne réside pas que dans les effets indésirables relatifs à l'augmentation des doses. Cette molécule peut provoquer un syndrome de sevrage important (proche du delirium tremens). Il est donc indispensable, à l'arrêt du traitement, de diminuer les doses de façon très progressive pour éviter les accidents. De même chaque patient sous baclofène devra signaler à ses médecins qu'il prend du baclofène, surtout en cas d'hospitalisations, pour éviter un sevrage brutal et potentiellement dangereux.

## **Partie II :**

### **II-1 les études en faveur de la prescription du baclofène dans le maintien du sevrage alcoolique**

Le baclofène a fait l'objet de plusieurs études dans le traitement de l'alcoolisme, aucune n'apporte encore de réponse catégorique quant à son rapport bénéfices-risques dans cette indication.

#### **A Cas clinique et études passées**

##### **a) « Case report » à hautes doses**

Quatre « Case report » sont répertoriées dans la littérature :

Le premier et le plus connu est celui d'Olivier Ameisen parut dans la revue Alcohol and alcoholism en 2005. Comme nous l'avons déjà vu, Ameisen s'était auto-administré des doses quotidiennes croissantes de baclofène jusqu'à 270 mg, il avait alors introduit dans son article le concept « avanguardiste » d'indifférence à l'alcool qui n'a alors pas retenu l'intérêt de la communauté scientifique<sup>76</sup>.

En 2007, Bucknam rapporte un cas clinique d'un homme d'affaire qui buvait depuis 20 ans et qui a été guéri par 140 mg de baclofène administré quotidiennement<sup>77</sup>.

En 2007, un autre cas clinique publié par Agabio concerne un patient schizophrène qui a été guéri dès 30 mg par jour de baclofène, le patient a désiré une augmentation de la dose jusqu'à 75 mg, probablement inutilement, le patient étant considéré comme guéri<sup>78</sup>.

Enfin, une dernière publication de Pastore en 2012, décrit la réussite du traitement par baclofène chez quatre patients utilisant des doses allant de 75 mg à 125 mg par jour<sup>79</sup>.

## b) Séries de patients

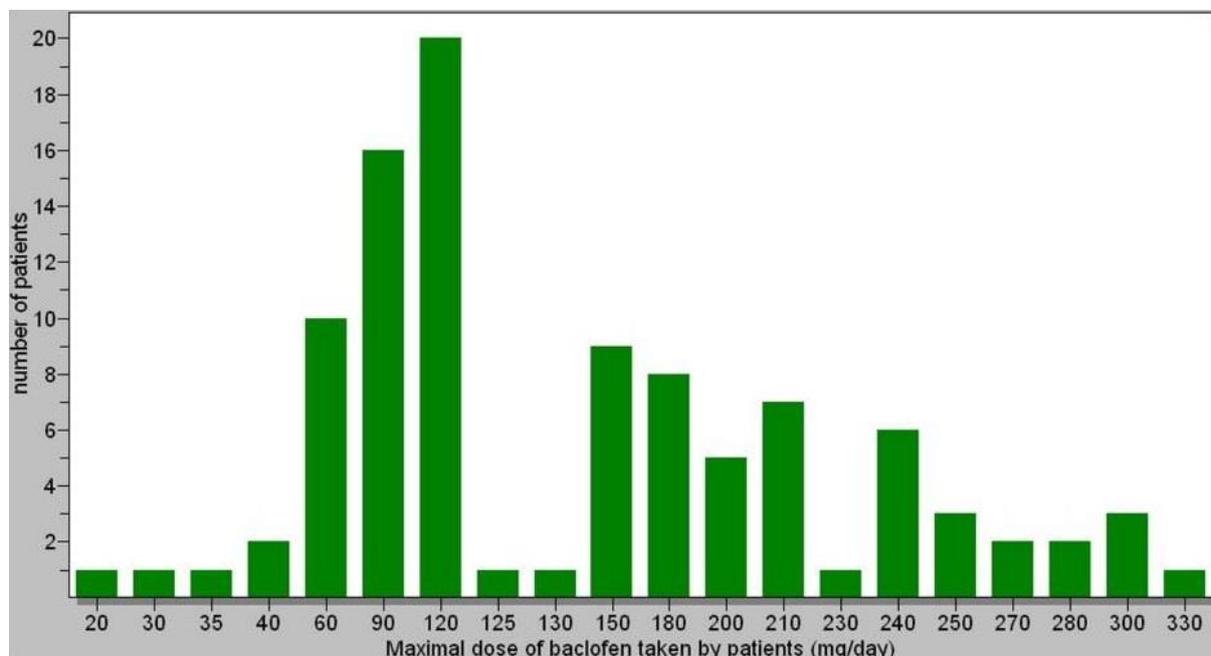
Plusieurs séries de patients ont montré des résultats allant dans le sens d'une efficacité significative du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme mais avec un faible niveau de preuves du fait de la taille des effectifs et de l'absence de groupe contrôle notamment.

La première, effectuée sur 54 patients aux doses quotidiennement administrées de 30 mg/kg sur une durée de 12 mois, a montré un taux de réussite de 48%<sup>9</sup>.

La seconde série (13 patients prenant entre 30 et 275 mg de baclofène quotidiennement pendant 4 à 27 mois) a montré une efficacité de 62% mais les auteurs ont refusé d'admettre l'efficacité du baclofène car ces patients prenaient simultanément d'autres psychotropes<sup>80</sup>.

La troisième série (132 patients prenant des doses allant de 30 mg à 400 mg pendant 12 mois) a montré une efficacité du baclofène de 80% à 12 mois<sup>81</sup>.

Enfin la dernière série de patients pris en charge par le Dr Renaud de Beaurepaire a montré que le baclofène avait un effet positif dans 62% des cas à 2 ans. L'évaluation de l'efficacité du traitement était basée sur les déclarations des patients, le critère de jugement étant la consommation d'alcool selon les critères de l'OMS<sup>82</sup>. Cette dernière série de patient a permis au Dr de Beaurepaire de dresser un graphique représentant les doses couramment utilisées par ses patients :



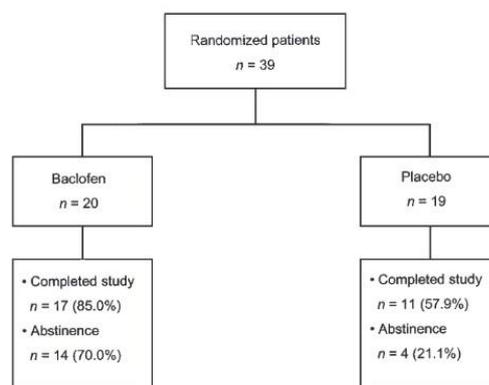
Répartition des doses de baclofène administrées dans la série de patients étudiée  
par le Dr de Beaurepaire

La limite de dose imposée par l'AMM en 2013 est de 75 mg par jour.

### c) Etudes cliniques à bon niveau de preuves utilisant de faibles doses

Quatre études ont été menées en double aveugle, les faibles doses utilisées quotidiennement (30 mg), bien qu'insuffisantes, ont néanmoins permis d'observer une efficacité du baclofène, notamment par rapport aux taux d'abstinence des patients inclus.

Ainsi dans la première étude (Addolorato 2002) conduite sur 39 patients (20 sous baclofène vs 19 sous placebo), le taux d'abstinents à 4 semaines était significativement plus élevé dans le bras baclofène (70%) que dans le bras placebo (21%) ( $p < 0,005$ )<sup>83</sup>.



#### Répartition des patients dans l'étude Addolorato 2002

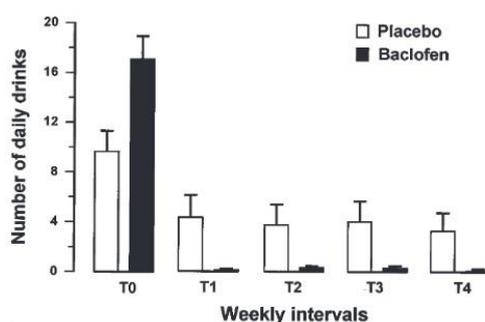


Fig. 2. Number of daily drinks in baclofen and placebo groups at T0 (baseline) and over the four weekly visits (T1–T4). Each value is the mean  $\pm$  SEM of 17 patients in the baclofen group and 11 in the placebo group.

#### Nombre de verres bus quotidiennement dans les bras baclofène et placebo en fonction du temps

Dans la deuxième étude menée par le même auteur (2007), portant sur 84 patients cirrhotiques répartis également entre baclofène et placebo pendant 12 semaines, le taux d'abstinence sous baclofène était de 71% dans le bras baclofène et 29% dans le bras placebo ( $p < 0,0001$ )<sup>84</sup>.

La troisième étude (Addolorato 2011), a comparé le baclofène à la dose de 10 mg (14 patients), au baclofène à la dose de 20 mg (14 patients), au placebo (14 patients). Le groupe baclofène 10 mg a réduit sa consommation (en nombre de verres par jour) de 53% par rapport au bras placebo ( $p < 0,0001$ ). Le bras baclofène 20 mg a réduit sa consommation d'alcool de 68% par rapport au bras placebo ( $p < 0,0001$ ). Cette étude suggère un effet dose dépendant du baclofène : la dose 20 mg serait plus efficace que la dose 10 mg ( $p = 0,0214$ ). Les analyses ayant été faites "post hoc", la revue Prescrire® a fortement critiqué cette étude et a considéré à juste titre que ses résultats étaient biaisés<sup>85</sup>.

Deux études préliminaires ni randomisées ni en double aveugle ont été menées à faible dose, elles vont dans le sens des études précédentes :

La première en 2000, à la dose de 30 mg par jour sur 10 patients pendant 4 semaines, a montré une efficacité puisque 7 patients sur 10 ont été abstinents, et deux patients ont diminué fortement leur consommation. Le « craving » a été diminué significativement dès la première semaine et pendant toute la durée du traitement ( $p < 0,01$ )<sup>86</sup>.

La seconde étude préliminaire qui date de 2004, toujours à la dose de 30 mg par jour, sur 12 patients, a montré un effet positif du baclofène, mais 8 patients sont sortis en cours d'étude, les résultats ne sont donc pas exploitables<sup>87</sup>. Mener des études pragmatiques de qualité est une difficulté car les populations observées sont difficiles à suivre, en particulier en cas de co-addictions, ou de comorbidités (infections par le VHC).

## B Etudes en cours

### a) Etude Bacloville

Cette étude randomisée en double aveugle a été conçue dès 2010, les auteurs ont souhaité ne pas tenir compte des recommandations de l'ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ni de l'EMA (European Medicines Agency), dans le but d'introduire dans les paramètres de l'étude deux des trois nouveaux paradigmes apportés par l'utilisation du baclofène :

#### *1<sup>er</sup> paradigme :*

L'abstinence totale ne serait plus nécessaire pour traiter les problèmes d'alcoolisme.  
=> Ce premier paradigme a permis de construire l'objectif principal de l'étude Bacloville.

### *2<sup>ème</sup> paradigme :*

On pourrait soigner efficacement les patients non dépendants ayant un problème d'alcool.

=> Selon l'INPES, 5 millions de Français ont des problèmes d'alcool. Parmi eux il y a 2 millions d'alcoolodépendants. Ce deuxième paradigme permet de tenir compte des 3 millions de personnes ayant une consommation nocive mais n'étant pas dépendants.

### *3<sup>ème</sup> paradigme :*

On pourrait obtenir « l'indifférence à l'alcool ».

=> Ce dernier paradigme n'a pas pu être introduit dans l'étude Bacloville car il n'existe pas encore de critères permettant d'évaluer cette « indifférence à l'alcool ».

L'obtention d'un financement institutionnel via un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), a autorisé l'équipe du Dr Jaury à mettre en place l'essai clinique Bacloville en juin 2011, intitulée : « Traitement de l'alcoolisme.

Essai thérapeutique pragmatique randomisé,  
en double insu pendant un an en milieu ambulatoire  
du baclofène versus placebo »

Les inclusions n'ont débuté qu'en mai 2012 pour se terminer en juin 2013. Les premiers résultats d'efficacité ne seront connus qu'en juin 2014.

L'étude est qualifiée de pragmatique, c'est-à-dire le plus proche possible de la réalité, cependant il existe quelques critères de non inclusion (les SDF ne peuvent pas être inclus dans les études financées par l'état, les personnes après 65 ans non plus pour des raisons de comorbidités importantes, les mineurs n'ont pas pu être inclus non plus). L'étude est réalisée en double insu (ni le patient, ni le médecin ne savent qui reçoit le médicament ou le placebo). L'étude pluridisciplinaire se déroule en ambulatoire, il s'agit du 1<sup>er</sup> essai clinique réalisé avec la coopération des médecins généralistes et les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

Bacloville est une étude multicentrique de phase II(B) (nouvelle indication pour une ancienne molécule avec une nouvelle posologie). L'ANSM a en effet autorisé dans le cadre de cette étude une augmentation des posologies jusqu'à 300 mg. C'est aussi la première étude au monde sur le baclofène à haute dose en double insu sur 1 an en ville.

59 médecins répartis dans 9 centres régionaux ont inclus 160 patients dans chaque bras, soit 320 patients en tout.

- L'objectif principal de l'étude rejoint le premier des trois nouveaux paradigmes :

Montrer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo, sur la proportion des patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle, selon les recommandations de l'OMS. L'abstinence fait donc partie de l'objectif principal qui reste bien la limitation des risques relatifs à la consommation d'alcool. Les principaux critères d'évaluation sont la consommation nulle, ou à faible niveau de risque (2 UA par jour chez la femme, 3 UA par jour chez l'homme), évalués par un auto-questionnaire renseigné par le patient. Les patients doivent noter sur un carnet chaque évènement marquant (mariage, décès, etc. susceptible d'avoir une influence sur son « craving »).

- Les objectifs secondaires sont nombreux :

Détermination de la posologie optimale du baclofène. Évaluer la tolérance du baclofène en recherchant tous les effets secondaires notamment aux posologies élevées, et en essayant de différencier ce qui est dû à la molécule, ce qui est dû à l'arrêt de l'alcool, et ce qui est dû à la potentialisation alcool-baclofène.

Mieux caractériser les patients alcooliques pour lesquels cette molécule est efficace, par l'utilisation de l'échelle anxiété/dépression HAD, par celle du "craving" : OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale), par l'utilisation du DSM-IV et l'échelle ADS (Alcohol Dependence Scale) pour la dépendance, ainsi que par un prélèvement ADN.

Décrire l'évolution des patients sous traitement par rapport à leur consommation totale d'alcool, à leur consommation moyenne mensuelle, au nombre de jours d'abstinence, et au nombre de « heavy drinking days » (permettant la comparaison ultérieure avec d'autres études).

Évaluer la qualité de vie sous traitement (échelle SF36).

Étudier l'évolution de la biologie, notamment hépatique, en comparaison à la déclaration du patient concernant sa réponse au traitement.

Le 3 juin 2013 les inclusions étaient réparties comme suit :

93 femmes et 224 hommes d'âge moyen 47 ans (23-65). Au DSM IV, 42 patients sont déclarés comme non dépendants (score  $\leq$  3), la consommation moyenne d'alcool est de 15 UA/j, 224 patients sont fumeurs de tabac, 36 consomment du cannabis, 7 cocaïnomanes et 1 héroïnomanes, 23 patients présentent des addictions

comportementales (jeu, sexe...), enfin 39 patients (dans les deux bras) ont déjà présenté des effets indésirables graves (EIG)<sup>9</sup>.

## b) Etude Alpadir

Ce PHRC, soumis aux autorités de tutelle dès 2006, n'a été autorisé qu'en 2009 par l'ANSM après la publication du livre du Pr Ameisen. Le financement de ce PHRC n'a pu être trouvé qu'en 2011 grâce à la contribution du laboratoire français Ethypharm® avec comme objectif d'obtenir une ampliation d'AMM.

Cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, évalue l'efficacité du baclofène à la posologie cible de 180 mg/j versus placebo dans le maintien de l'abstinence des patients alcoolo-dépendants.

46 centres investigateurs recrutent les patients nécessaires à cette étude (le CHU de Nantes en fait partie). La posologie cible reste faible, le Dr de Beaurepaire considère qu'un tiers des patients vont échapper au traitement puisque leur dose efficace se situera au-delà de cette limite de 180 mg. Cependant cette dose permettrait d'apporter une amélioration pour les autres malades tout en limitant la survenue des effets secondaires.

Les premières inclusions ont débuté en janvier 2013, en juin 145 patients avaient rejoint l'étude, les inclusions seront stoppées fin 2013 et les résultats connus à partir de juin 2014 car les patients sont suivis pendant 6 mois.

=> L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité du baclofène par rapport au placebo sur l'abstinence complète pendant 20 semaines de traitement après sevrage chez des patients alcoolo-dépendants bénéficiant d'un accompagnement psychologique de type Brenda (standardisé conformément aux règles de l'EMA).

L'évaluation de l'abstinence se fait de J29 à J168, soit du début de la 5ème semaine de la phase d'augmentation de posologie, jusqu'à la fin de la phase à posologie constante. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est le calcul du pourcentage de patients dans chaque bras ayant maintenu de façon continue une abstinence complète pendant les 20 semaines de traitement.

=> Les objectifs secondaires sont :

- Le maintien de l'abstinence complète de la première prise de traitement (J1) à la fin de la phase à posologie constante (J168), soit 24 semaines, de la première prise de traitement (J1) à la fin de la phase de suivi post-traitement de 4 semaines (J210) soit 30 semaines, pendant 20 semaines de traitement (J29 à J168) en fonction de la sévérité de la dépendance et du niveau de consommation antérieur au sevrage.

- Les caractéristiques des consommations des patients n'ayant pas maintenu une abstinence complète.
- L'évolution du « craving » et des variables ayant trait à l'humeur et à la qualité de vie à l'aide des échelles et auto-questionnaires.
- L'évolution des paramètres biologiques : TP,  $\gamma$ GT, CDT, ASAT/ALAT, NFS, en fonction du maintien ou non de l'abstinence.
- La tolérance (évaluation des effets indésirables).

Les investigateurs ont posé a priori une hypothèse d'un taux d'abstinence continue de 45% dans le groupe baclofène et de 25% dans le groupe placebo, avec un risque de 5% (probabilité de conclure que le traitement est efficace alors qu'il ne l'est pas) et une puissance de 90% (probabilité que l'étude donne des résultats statistiquement significatifs si le médicament est efficace). Ils estiment le nombre de perdus de vue et d'inclus à tort à 25%, c'est à dire qu'il faut inclure 316 patients pour être sûr de pouvoir en évaluer 236 (118 par bras).

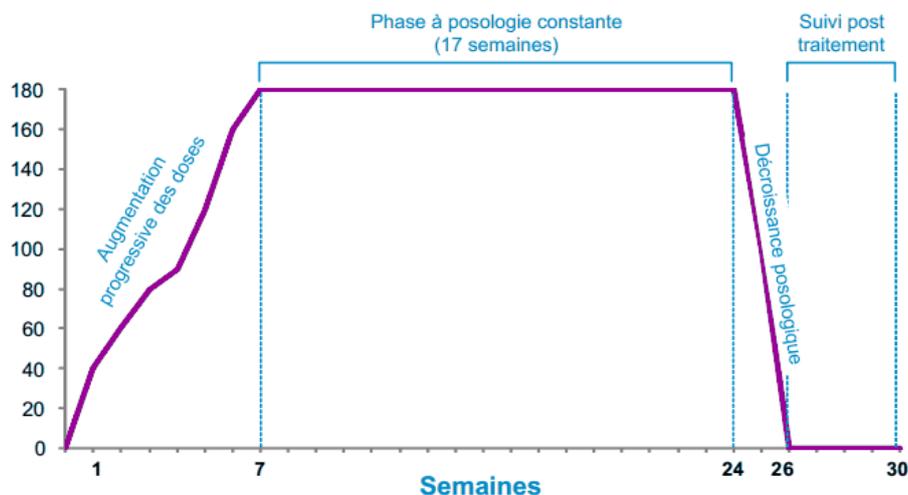
Les critères d'inclusion sont :

- Adultes avec une dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM IV)
- Dernière consommation d'alcool <14 jours et >3 jours
- Volontaires pour participer à l'essai et désireux d'atteindre l'objectif de maintien d'une abstinence complète et durable après sevrage, hospitalier si nécessaire
- Ayant déjà fait au moins une tentative infructueuse de sevrage ambulatoire ou hospitalier.

Les critères d'exclusion font que cette étude n'est pas, à la différence de l'étude Bacloville, pragmatique :

- Nécessité d'un séjour du patient à la fin de la période de sevrage dans un établissement de soins
- Nécessité d'un accompagnement ambulatoire lourd
- Antécédent de prise de baclofène
- Porphyrurie
- Epilepsie ou antécédent de crise comitiale
- Traitement concomitant par des psychotropes, à l'exception d'antidépresseurs à dose stable depuis 2 mois, du diazépam et de l'oxazépam
- Comorbidité psychiatrique sévère (schizophrénie et trouble bipolaire)
- Existence d'un risque suicidaire ou antécédent suicidaire
- Troubles cognitifs cliniquement significatifs
- Encéphalopathie hépatique
- Dépendance actuelle, ou dans les 12 mois précédents, à d'autres substances addictives, tabac excepté.

Le schéma thérapeutique de l'étude est le suivant :



*Schéma thérapeutique de l'étude Alpadir*

La consommation d'alcool pendant l'étude n'entraîne ni l'arrêt du traitement ni la sortie prématurée de l'étude, les patients n'atteignant pas la posologie de 180 mg restent dans l'essai à la posologie maximale tolérée. En cas d'effets indésirables intolérables, on diminue la dose puis on l'augmente à nouveau jusqu'à obtenir la posologie maximale acceptable par les patients.

Les outils d'évaluation sont similaires à ceux de l'étude Bacloville, ce qui permettra de comparer les deux cohortes. Les patients disposent d'un carnet quotidien sur lequel ils pourront relever certains paramètres, comme le "craving" (EVA de 0 à 10), et la consommation d'alcool. Lors des visites régulières, les patients seront évalués par les échelles classiques d'évaluations de la consommation et de la dépendance : TLFB (Alcohol TimeLine Follow Back), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), ADS (Alcohol Dependence Scale), ainsi que les échelles addictologiques et de qualité de vie : CGI (Clinical Global Impression), HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), AIQoL9 (Alcohol dependence Quality of Life with 9 items), OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale).<sup>9</sup>

## C Autres études diverses

### a) Lien entre dose et quantité d'alcool

Le Dr de Beaurepaire a observé un lien statistiquement significatif entre la posologie maximale de baclofène nécessaire et la quantité d'alcool consommée avant traitement : plus la quantité d'alcool consommée avant traitement est importante, plus la posologie de baclofène est élevée ( $p=0.001$ ). Ceci n'est pas toujours vrai puisque certains patients, anciens gros buveurs, ont été guéris de leur alcoolisme par seulement trois comprimés quotidiens de baclofène<sup>82</sup>. Ce qui peut être expliqué par l'importance de l'effet placebo en alcoologie.

### b) Traitement du syndrome de sevrage

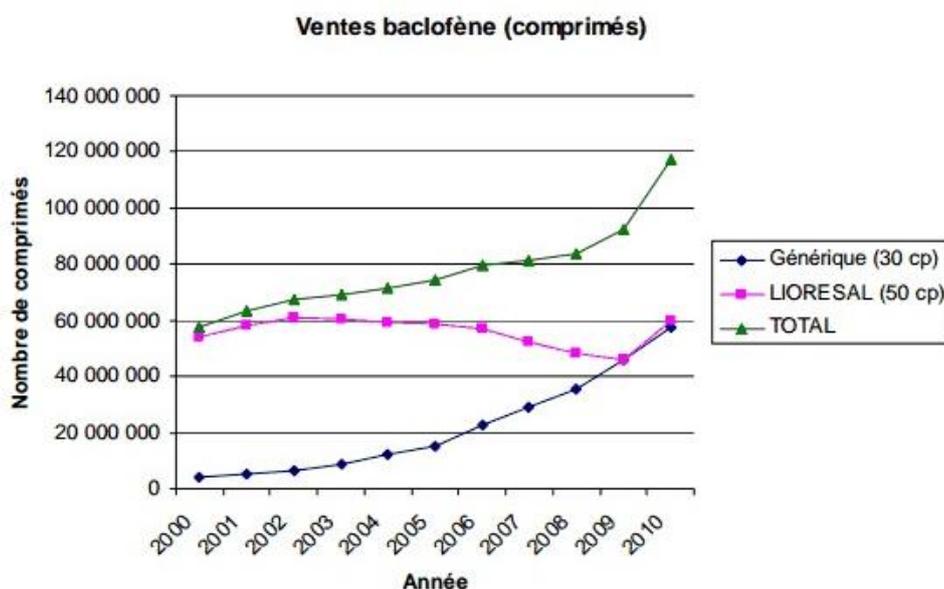
Une méta-analyse de la revue Cochrane a comparé les résultats de plusieurs études, une étude a suggéré que baclofène et diazépam ont diminué de manière significative les symptômes du sevrage (évaluation selon l'échelle CIWA-Ar), sans différence importante entre ces deux molécules. Une autre étude n'a pas montré de différence significative du score CIWA-Ar entre les bras baclofène et placebo mais a montré que les doses de lorazépam nécessaires au traitement du syndrome de sevrage ont été moins importantes dans le bras baclofène. Les auteurs concluent en l'absence de preuve suffisante de l'utilisation du baclofène pour traiter le syndrome de sevrage alcoolique<sup>88</sup>.

### c) dépendances à la cocaïne, aux opiacés, aux solvants

Un essai clinique randomisé en double aveugle de baclofène (40 mg) versus clonidine incluant 62 patients a montré une meilleure tolérance du baclofène par rapport à la clonidine dans le traitement symptomatique du sevrage aux opiacés<sup>89</sup>. Un essai randomisé en double aveugle de 2003 incluant 70 patients (35 baclofène 20 mg versus 35 placebo) sur 4 mois a montré que les patients recevant du baclofène ont réduit significativement leur consommation de cocaïne ( $p=0,021$ )<sup>90</sup>. Une revue de la littérature récente (2010) n'a pas permis de retrouver ces résultats<sup>91</sup>. Enfin, une étude indienne a montré un effet positif du baclofène dans le traitement du syndrome de sevrage aux solvants (3 cas traités par du baclofène à 50 mg)<sup>92</sup>.

## D Associations et collectifs

Depuis la médiatisation du baclofène et malgré le faible niveau de preuves des quelques études publiées, plusieurs associations ont vu le jour et effectuent un travail important dans l'information et l'orientation des patients vers les prescripteurs de baclofène. Ainsi on a vu progresser de façon exponentielle les ventes de baclofène depuis 2008.



Evolution des ventes de baclofène entre 2000 et 2010

a) **RESAB** : Le Réseau Addictions Baclofène est réservé aux professionnels de la santé et du social.

**<http://resab.fr/>**

Le Réseau Addictions Baclofène est une nouvelle association qui vise à regrouper et organiser les professionnels de la santé et du social qui veulent développer leurs pratiques autour du Baclofène et permettre son accès à tous ceux qui en ont besoin. Ce site a pour but d'aider les prescripteurs en leur offrant des possibilités de formation, de mettre en place des programmes de recherche, et d'agir pour la reconnaissance du Baclofène. Ce site ne sera complètement ouvert que sur inscription afin de le réserver aux professionnels de la santé et du social. Et ces inscriptions seront payantes car aucune subvention n'a été accordée pour le faire fonctionner.

b) *AUBES* : Forum d'entraide - baclofène, alcool, addictions pour tous ceux qui souhaitent en finir avec l'alcool et autres dépendances grâce au baclofène.

<http://www.baclofene.fr/>

c) *BACLOFENE* : Faire connaître et reconnaître l'efficacité et l'innocuité du Baclofène dans le traitement de la maladie alcoolique.

<http://www.baclofene.org/>

Cette association a réalisé en 2012 une grande enquête auprès des consommateurs de baclofène dans le cadre d'un traitement de leur alcoolo-dépendance, les questions portaient notamment sur les doses de baclofène administrées et sur la consommation d'alcool des patients. Les résultats sont consultables sur le site de l'association.

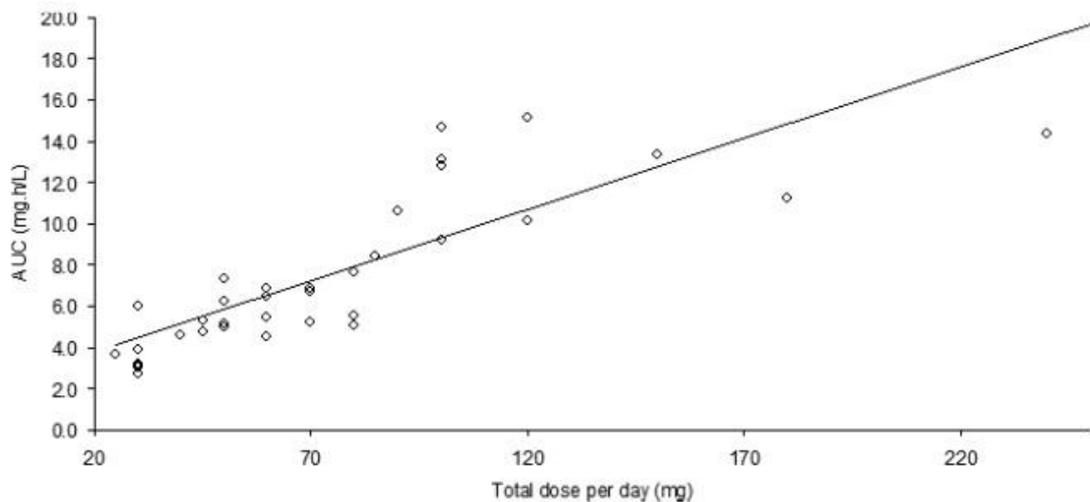
d) *BACLOZEN* : « BacloZeN est un site d'information pour apprendre à rester ZeN avec le Baclo ! »

<http://www.baclozen.com>

## **II-2 : Les évaluations nécessaires**

### **a) Linéarité de la pharmacocinétique en fonction des doses administrées**

La pharmacocinétique du baclofène a déjà été étudiée à dose unique chez des patients sains<sup>93</sup>, et chez des patients présentant des troubles neurologiques<sup>94,95</sup>. Une équipe française a publié les résultats d'une étude menée à doses élevées (80 à 270 mg) chez des patients alcoolo-dépendants<sup>96</sup>. Cette étude confirme qu'il existe une relation de proportionnalité entre la dose de baclofène administrée et l'exposition systémique entre 30 et 240 mg/j. Cependant, une grande variabilité interindividuelle a été observée ce qui implique qu'une dose administrée identique ne conduit pas à une exposition similaire.



Exposure of baclofen versus total dose per day. Black line: linear regression line. AUC, area under the curve.

### Evolution de la baclofénémie en fonction de la dose administrée

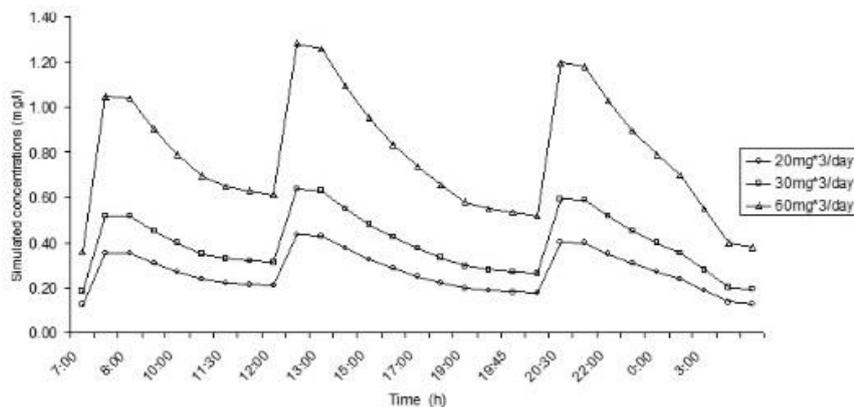


Fig. 4. Simulated time-concentrations profiles for 3 different doses of baclofen (20, 30, and 60 mg) as usually prescribed in alcohol withdrawal (3 times a day).

### Evolution de la baclofénémie en fonction du temps

A hautes doses le baclofène est moins rapidement et non complètement résorbé. De plus, chez les insuffisants rénaux, de hautes doses ou bien une accumulation de doses, entraînent une augmentation forte de la demi-vie plasmatique du baclofène pouvant aller jusqu'à 34 heures dans certains cas<sup>97,98</sup>. Son volume de distribution augmente également à 2,4 l/kg à hautes doses (contre 0,7L/kg à doses classiques). L'élimination du baclofène au niveau du SNC étant lente, l'accumulation des doses favorise une action prolongée du baclofène.

Les importantes modifications de volume de distribution constatées sont aussi de nature à expliquer l'étendue des doses nécessaires pour objectiver une réponse pharmacologique chez un patient donné.

## b) Sécurité d'emploi et gestion des effets indésirables

Depuis de nombreuses années que le baclofène est utilisé par voie intrathécale, les effets indésirables et la tolérance du produit sont bien connus. Une revue de la littérature<sup>99</sup> suggère que le traitement par voie intrathécale de baclofène est associé à un taux relativement élevé de complications et que certaines de ces complications sont associées à une morbidité importante. Les enfants semblent être plus à risque de complications que les adultes.

Par voie intrathécale les deux risques majeurs du traitement sont le surdosage (sédation, coma, arrêt cardio-respiratoire) et le syndrome de sevrage (convulsions), ceux-ci sont pris en charge comme le suggère une revue de la littérature<sup>100</sup> :

-Surdosage aiguë : arrêt immédiat du traitement avec traitement symptomatique en soins intensifs. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour inverser les symptômes d'un surdosage.

-Syndrome de sevrage : Ré-administration de baclofène par voie intrathécale en soins intensifs, et utilisation de propofol à faible dose ou de benzodiazépines dans certains cas.

Concernant la voie orale, le baclofène n'a causé qu'un seul décès, il s'agit d'un patient naïf ayant absorbé 2000 mg (200 comprimés) de baclofène en une seule prise en association avec de l'alcool dans un but suicidaire. Les autres effets indésirables graves (EIG) rapportés dans la littérature, concernent 514 patients<sup>101</sup> ; ils sont rapportés dans le tableau suivant :

coma 18/46(39%),	décès 1/46(2%),
convulsions13/46(28%),	syndrome frontal 1/46(2%),
insuffisance respiratoire 9/46(19%),	tétra parésie 1/46(2%),
délires et hallucinations 8/46(17%),	syndrome extra pyramidal 1/46(2%),
bradycardie 6/46(13%),	diabète insipide 1/46(2%),
hypotension artérielle 6/46(13%),	= syndrome malin des neuroleptiques 1/46(2%),
aréflexie 3/46(6%),	takotsubo(myocardite de stress) 1/46(2%),
hypothermie 3/46(6%),	mutisme 1/46(2%).

*Répartition des principaux effets indésirables graves du baclofène*

Les autres effets indésirables rapportés dans la littérature concernant 977 patients parmi 1491 patients analysés dans 14 études, ils sont susceptibles de survenir à partir de doses de 40 mg/j, ils sont référencés dans le tableau suivant :

nausées 11/14(78%),	incontinence urinaire 2/14(14%),
somnolence 9/14(64%),	troubles oculaires 2/14(14%),
vertiges 8/14(57%),	sécheresse des muqueuses 2/14(14%),
fatigue 6/14(43%),	anxiété 2/14(14%)
myalgies 6/14(43%),	douleurs lombaires 1/14(7%),
céphalées 6/14(43%),	douleurs thoraciques 1/14(7%),
douleurs abdominales 5/14(36%),	hallucinations 1/14(7%),
troubles du transit 3/14(21%),	troubles de concentrations 1/14(7%),
confusion 3/14(21%),	cauchemars 1/14(7%).
insomnie 2/14(14%),	douleurs dentaires 1/14(7%),

Répartition des effets indésirables (non graves) du baclofène

Les effets indésirables peuvent s'avérer gênants pour le patient, mais dans le cas d'une augmentation progressive et raisonnée des doses, ceux-ci semblent gérables. Le seul danger étant que le patient arrête le traitement à cause de ces effets indésirables. Pour éviter un arrêt prématuré du traitement, le médecin choisira de diminuer la dose de baclofène puis de la ré-augmenter plus lentement.

On pourra prendre en charge certains des effets indésirables :

-Hypotension artérielle : l'alcool augmente la tension, si le patient arrête l'alcool, sa tension va diminuer, or le baclofène diminue la tension, il conviendra donc de diminuer les posologies des éventuels antihypertenseurs associés.

-Insomnie : administration d'alimémazine car cet antihistaminique traite aussi l'excitation et les nausées.

-Céphalées : Elles sont caractéristiques, tous les patients sous baclofène qui présentent des céphalées les décrivent comme compressives, on parle de céphalées en étai. Le paracétamol et l'ibuprofène peuvent être envisagés malgré une efficacité qui semble mineure sur ce type de douleur.

-Excitation (<7%) : L'alimémazine est utilisable dans cette indication. A ne pas confondre avec l'hypomanie qui a les mêmes caractéristiques que l'excitation excepté le fait que le patient ne dorme plus que très peu.

-Transpiration importante : Les patients rapportent qu'ils « trempent leur lit », ceci est probablement lié à un manque de baclofène pendant la nuit puisque ce problème est généralement réglé par la prise de deux comprimés de baclofène au coucher. Sinon la prescription d'oxybutinine peut être envisagée.

-Vertiges : Le piracétam à dose efficace (2 ampoules de 1,2 g le matin) permet de contrer cet effet indésirable.

Une étude récente sur 146 patients (rapportée dans une thèse de septembre 2013<sup>102</sup>) évalue la survenue d'effets secondaires en fonction de la dose administrée :

	% (n)	< 90 mg	90-120 mg	120-180 mg	>180 mg
Somnolence	45 % (52)	48 %	13 %	27 %	12 %
Coup de barre	29 % (30)	37 %	17 %	26 %	20 %
Fatigue	23 % (27)	48 %	15 %	26 %	11 %
Insomnie	20% (23)	35 %	17 %	26 %	22 %
Vertige	20% (23)	56 %	13 %	22 %	9 %
Céphalées	13 % (15)	40 %	20 %	27 %	13 %
Mémoire	12 % (14)	50 %	7 %	22 %	21 %
Tb concentration	11 % (13)	46 %	0 %	31 %	23 %
Excitation	11 % (13)	62 %	0 %	23 %	15 %
Augm. libido	10 % (11)	64 %	9 %	27 %	0 %
Transpiration	10 % (11)	18 %	0 %	65 %	18 %
Nausée	10 % (11)	64 %	18 %	18 %	0 %

Répartition des effets indésirables en fonction de la dose administrée

Des traitements symptomatiques ont été la plupart du temps mis en place.

Le rapport du comité technique de pharmacovigilance d'avril 2013<sup>103</sup> rapporte de nouveaux effets indésirables dont voici la liste :

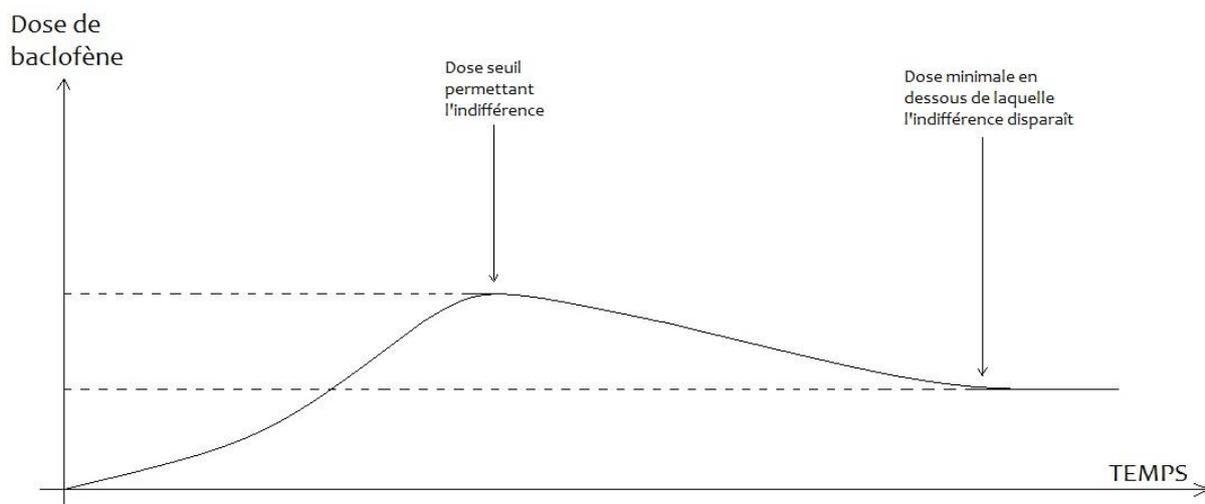
- troubles sensitifs et sensoriels
- insomnies
- rétrécissement du champ visuel
- décompensation maniaque (à traiter par de l'acide valproïque)
- abus-dépendance
- syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire (ressemble au delirium tremens)
- troubles anxieux paradoxaux
- xérostomie (2 cas sont rapportés d'œnologue sous baclofène qui doivent arrêter le baclofène 6h00 avant les dégustations pour pouvoir différencier les Bordeaux, alors que les blancs et rosés ne posent pas de problème, effet surprenant rapporté par deux œnologues qui ne se connaissent pas)
- allongement du QT (2 cas rapportés mais l'imputabilité n'est pas certaine, il conviendra néanmoins d'associer avec prudence avec les macrolides, la méthadone, la dompéridone, certains antihistaminiques)

- hypertriglycémie
- prise de poids
- syndrome d'apnée du sommeil (peut être important, à évaluer par l'échelle d'Epworth)<sup>104</sup>
- Diabète insipide
- Syndrome œdémateux

L'intolérance au baclofène à court terme peut limiter l'augmentation posologique, voire conduire à l'arrêt du traitement avant que la dose efficace ne soit atteinte. Ceci pose plusieurs questions :

Existe-t-il un mode d'augmentation posologique permettant de réduire les effets indésirables ? A moyen et long terme, quel balance bénéfice-risque pour les patients à faible niveau de risque de consommation d'alcool ? Quelle posologie au long court ?

Les doses administrées sont variables d'un individu à l'autre, cependant le schéma thérapeutique standard est le suivant :



*Evolution de la dose de baclofène nécessaire pour une Indifférence durable vis-à-vis de l'alcool*

En cas de survenue d'effet indésirable difficile à gérer, il est recommandé de diminuer la posologie jusqu'à la dernière dose ne provoquant pas d'effet indésirable puis de ré-augmenter la dose plus progressivement. Parfois, l'effet indésirable se fait sentir à une dose précise mais quand celle-ci est dépassée l'effet indésirable disparaît de façon inexplicable. Il faut donc toujours chercher à augmenter les doses tant que l'indifférence n'est pas obtenue. Cette dose sera d'autant plus élevée que la consommation d'alcool est importante<sup>82</sup>.

### c) Efficacité

Les nombreux cas cliniques, études de cohortes et autres études randomisées semblent en faveur de la prescription de baclofène dans la prise en charge thérapeutique de l'alcoolisme. Cependant aucune étude n'est exempte de biais méthodologique. Les résultats des deux études françaises Bacloville et Alpadir attendus à partir de juin 2014 apporteront toutefois de nouvelles données pertinentes quant à l'intérêt du baclofène dans la limite des schémas posologiques autorisés.

En effet, l'adaptation posologique pour chaque patient semble essentielle pour optimiser le rapport bénéfices-risques, les patients ne doivent pas arrêter le traitement avant que la dose efficace ne soit atteinte. Chaque patient a son histoire avec l'alcool, ainsi un patient qui boit dès le matin ne devra pas être traité comme un buveur du soir. Le premier devra prendre des comprimés dès le matin et répartis tout au long de la journée alors que le second pourra se contenter d'une dose supérieure avant l'heure prévue de déclenchement du « craving », ce qui a pour avantage de limiter les effets indésirables pendant la journée tout en protégeant le patient de son addiction.

L'efficacité du traitement dépendant en partie de l'observance, la mise au point d'une forme à libération prolongée de baclofène serait une avancée profitable aux patients les plus à risque d'inobservance.

### d) Baclofène et comorbidités

L'alcoolisme est un facteur aggravant pour les personnes ayant des comorbidités, essentiellement hépatiques et addictologiques :

- Alcool et hépatite C

L'hépatite C est une maladie grave qui touche 240000 personnes en France, dont 90000 seraient atteintes sans le savoir ; malgré les traitements existants, aujourd'hui on meurt plus de l'hépatite C que du SIDA. Quand l'hépatite C guérit, on doit observer une régression de la cirrhose, or celle-ci ne peut pas régresser s'il existe des facteurs de risques associés tels que syndrome métabolique, imprégnation alcoolique... Le syndrome métabolique peut être pris en charge par un régime alimentaire suivi. Quant à l'éthylisme chronique, il pourra être pris en charge par le baclofène, dont l'influence sur le foie est quasi nulle du fait de son élimination presque exclusivement rénale sous forme inchangée. Le baclofène pourra donc être un allié de choix chez cette sous population de consommateurs chronique d'alcool<sup>101</sup>.

- Alcool et dépendance aux opiacés

Dans les populations dépendantes aux opiacés, on observe deux types de consommateurs d'alcool : ceux qui souhaitent potentialiser les effets de l'héroïne et qui risquent l' « overdose », et ceux qui veulent atténuer les effets du sevrage.

On constate aussi une augmentation des consommations d'alcool chez les ex-héroïnomanes, on observe aussi qu'à posologies faibles d'agonistes opioïdes, la consommation d'alcool augmente et que les fortes doses ont l'effet inverse. On peut donc suggérer que la consommation d'opiacés est un facteur protecteur de la consommation d'alcool.

Le baclofène pourrait constituer une stratégie de choix chez les héroïnomanes pour traiter leurs problèmes d'alcool, cependant les risques de potentialisation des effets indésirables ne sont pas négligeables, la posologie du baclofène devra donc être adaptée en fonction des consommations d'alcool des patients<sup>101</sup>. Enfin, il a été montré précédemment que le baclofène était potentiellement intéressant dans la prise en charge du syndrome de sevrage aux opiacés<sup>89</sup>.

- Alcool et dépendance au THC

Il est rapporté un lien entre consommation de THC (Tétrahydrocannabinol, substance psychoactive du Cannabis sativa) et consommation d'alcool. En effet les patients qui, en sortant de cure de sevrage d'alcool se remettent à fumer du cannabis, ont un plus fort taux de rechute que les non-fumeurs de cannabis. De plus les taux sanguins de THC sont augmentés chez les grands consommateurs d'alcool, les effets subjectifs ressentis sont eux aussi intensifiés, et la dépendance au cannabis pourrait être renforcée. Là aussi le baclofène est susceptible d'apporter une aide à ce type de population de patients<sup>101</sup>.

#### e) Potentiel d'abus et de dépendance :

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Nantes rassemble les cas d'abus ou de détournement de substances dans les Pays de la Loire. Le baclofène n'a fait l'objet que de trois signalements depuis 2010 sur plus de 800 déclarations par an :

*Cas 1* : Le patient, en sevrage alcoolique, prend du baclofène « pour se détendre » en association avec du cannabis, l'intoxication a entraîné une hospitalisation en service de réanimation.

Cas 2 : Une patiente prend 20 comprimés de baclofène d'un coup à visée de « défonce » et anxiolytique, en association avec tabac, alcool, cannabis et Seresta® sous forme « sniffée ».

Cas 3 : Une patiente prend du baclofène pour traiter son alcoolisme mais augmente les doses « pour planer », 90 mg en une seule prise au lieu de trois fois 30 mg, en association avec du cannabis.

Le baclofène ne fait donc que très peu l'objet de détournement dans le but d'obtenir des effets psychoactifs, cependant les médecins subissent d'importantes pressions de la part des patients qui veulent être traités par ce médicament.

## **II-3 : Enjeux et avenir du baclofène**

### **a) Enjeux du baclofène**

S'il est confirmé que le baclofène est un traitement efficace de l'alcoolisme, les enjeux de cette molécule deviennent très importants :

- Enjeux de santé publique :

Toutes les 12 à 15 minutes, un français meurt en France de façon directe ou indirecte par l'alcool<sup>9</sup>.

- Enjeux des complications :

Le baclofène est une molécule difficile à manier. Ainsi pour éviter que son efficacité soit masquée par la survenue d'effets indésirables difficiles à gérer au quotidien, une vraie campagne de formation des médecins doit être menée.

- Enjeux économique :

L'alcool coûte cher à la société mais rapporte beaucoup aux investisseurs d'unités de soins spécialisées, aux alcooliers, aux laboratoires pharmaceutiques qui produisent de nouvelles molécules dont l'efficacité est globalement médiocre.

- Enjeux politique :

Le Pr Dominique Maraninchi, directeur général de l'ANSM, a annoncé l'obtention d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le baclofène dans le cadre de l'alcoolisme lors d'un colloque le 3 juin 2013. En octobre 2013, L'ANSM a rendu un avis favorable à l'octroi de cette RTU en précisant toutefois les indications

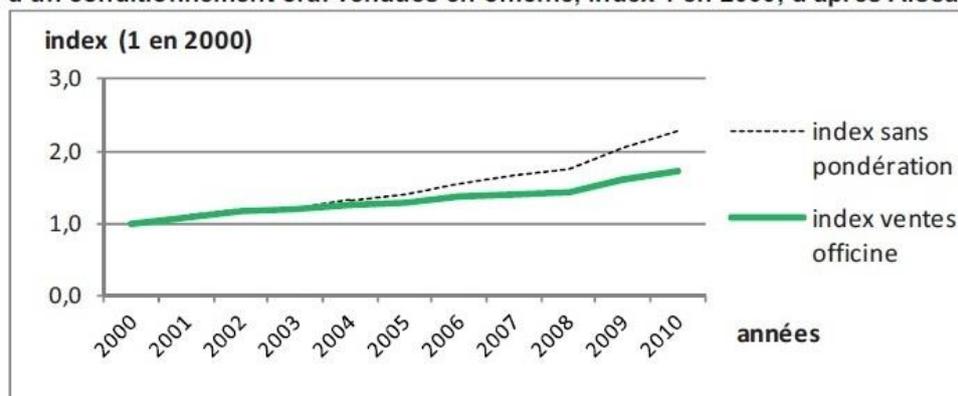
et contre-indications, ainsi que la posologie maximale. Celle-ci a finalement été octroyée le 14 mars 2014.

## b) Evolution des ventes de Baclofène

Les ventes de baclofène, un médicament utilisé dans le traitement de la dépendance à l'alcool, ont progressé de 52% en 2012<sup>105</sup>.

Entre 2000 et 2010, les ventes en officine ont augmenté de 72% (+44,4% de 2000 à 2008 ; +19,3% de 2008 à 2010). L'analyse a été conduite avec les seules données de ventes en officine. L'évolution des données de vente (après pondération selon le nombre de comprimés par boîte) est présentée dans la figure suivante, en utilisant un index (indice 1 en 2000) :

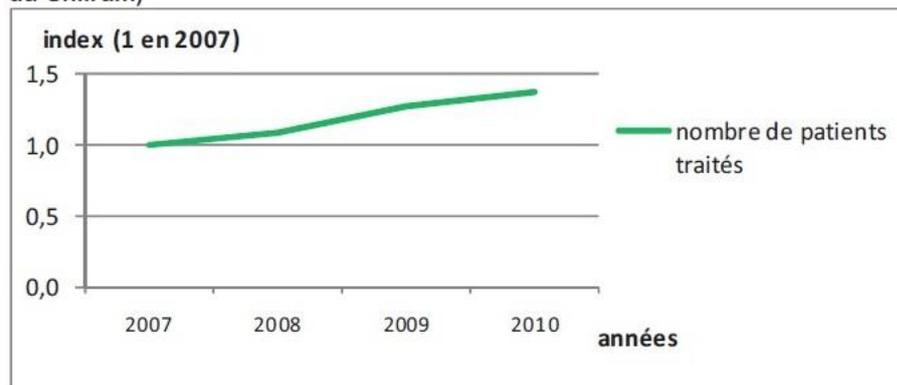
Evolution annuelle des ventes de spécialités à base de baclofène en officine (nombre de boîtes d'un conditionnement oral vendues en officine, index 1 en 2000, d'après Afssaps)



Evolution annuelle des ventes de baclofène en officine

Pour les années 2007 à 2010, une estimation du nombre de patients traités était disponible :

Evolution annuelle du nombre de patients traités par baclofène (index 1 en 2007, d'après l'EGB du Sniiram)



Evolution du nombre de patients traités par baclofène entre 2007 et 2010

Les figures ci-dessus traduisent une augmentation des ventes de baclofène (de 72% entre 2000 et 2010) et du nombre de patients traités par baclofène (de 37% entre 2007 et 2010). En se focalisant sur l'évolution des indicateurs entre 2008 et 2010, l'augmentation était de 19,3% pour les volumes de ventes et de 27% pour le nombre de patients traités.

### c) Les pressions des patients et de leurs entourages

Les patients et leurs familles, poussés par la médiatisation importante du baclofène, exercent des pressions sur les médecins pour qu'ils prescrivent le baclofène. Cependant ce n'est pas un médicament miracle, il nécessite de surcroît un suivi rapproché du patient notamment dans la phase de titration. Ses effets indésirables sont autant d'obstacles à la progression des doses et à l'obtention d'un effet pharmacologique optimal.

### d) Pressions des alcooliers

L'alcool (avec le tabac) compte pour 2,6 % des dépenses de consommation des ménages en France métropolitaine en 2013.

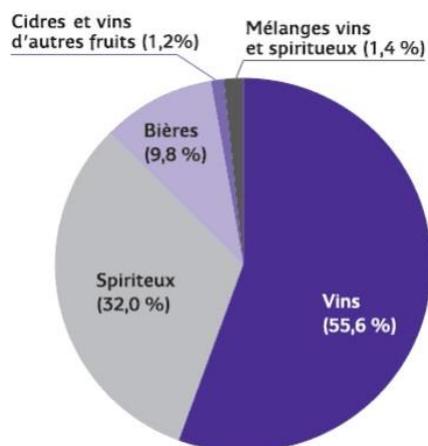
**Structure des dépenses de consommation des ménages (en %)**

	La Réunion		France métropolitaine
	2001	2006	2006
Alimentation	20,2	17,4	15,5
Alcool, tabac	2,4	2,2	2,6
Habillement	8,3	8,8	7,9
Logement	16,0	15,8	16,2
<i>dont : Loyer d'habitation</i>	10,5	9,4	7,5
Équipement	6,7	7,5	7,3
Transports	20,0	18,3	15,7
<i>dont : Achat de véhicules</i>	9,7	10,2	7,3
<i>dont : Frais utilisation véhicules</i>	7,4	5,9	5,9
Communications	3,7	3,4	3,6
Loisirs et culture	7,6	7,8	9,0
Santé et enseignement	2,1	2,2	4,3
Autres biens et services	13,0	16,4	18,0
<i>dont : Hôtellerie, café, restauration</i>	2,2	4,7	5,5
<b>Consommation finale</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Source : Insee, enquêtes "Budget de famille" 2001 et 2006.

### Structure de dépense de consommation des ménages (en %)

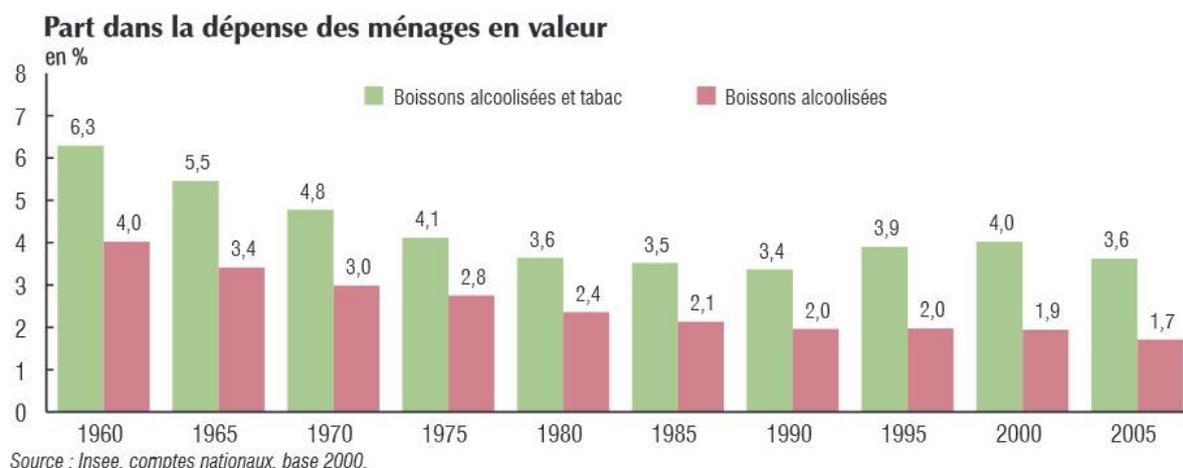
Le vin est la première boisson alcoolisée consommée :



Source : INSEE, exploitation OFDT **Dépenses des ménages**

Répartition des types d'alcools consommés (en % des dépenses)

Ces dépenses représentaient 13,9 milliards d'euros en 2005 :



**Structure de la dépense des ménages en boissons alcoolisées**

	en %				Valeurs 2005 (Mds €)
	1960	1975	1990	2005	
Alcools	13,9	27,9	28,9	28,9	4,0
Vins, cidres et champagnes hors autoconsommation	74,9	57,4	56,6	59,4	8,3
Bières	11,2	14,7	14,5	11,7	1,6
<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>13,9</b>

Source : Insee, comptes nationaux, base 2000.

Structure de la dépense des ménages en boissons alcoolisées

Le chiffre d'affaire en 2013 s'élève à 22,15 milliards d'euros, la TVA perçue par l'état était de 2,73 milliards d'euros.

Chiffre d'affaires, droits de consommation, taxe sur la valeur ajoutée et exportations du secteur des boissons alcoolisées (en milliards d'euros)

	Chiffre d'affaires intérieur (hors droits de consommation et hors TVA)	Droits de consommation	Taxe sur la valeur ajoutée	Chiffre d'affaires à l'exportation	Chiffre d'affaires total (hors droits de consommation et hors TVA)
Spiritueux	1,61	2,65	0,84	3,94	5,55
Vins de raisin	7,64	0,12	1,52	7,18	14,81
Bières	1,17	0,38	0,30	0,27	1,45
Autres*	0,27	0,10	0,07	0,06	0,34
Total	10,70	3,24	2,73	11,45	22,15

\* Les nomenclatures n'étant pas strictement identiques pour les différentes composantes de cette catégorie suivant le type de grandeur indiqué, les données pour cette catégorie sont plus approximatives, imprécision dont les répercussions sont très marginales sur la répartition des montants pour les trois principales catégories, spiritueux, vins et bières.

Source : Calculs OFDT à partir des données de l'INSEE et de la Direction générale des douanes et des droits indirects

OFDT 2013

Chiffre d'affaires du secteur des boissons alcoolisées

Ces sommes importantes expliquent les pressions qui peuvent être exercées par les alcooliers dans le but d'éviter la sortie d'un médicament pouvant potentiellement diminuer leurs chiffres d'affaires.

e) Pressions des investisseurs d'unité de soins

Les investisseurs d'unités de soins, tels que l'explique le Dr Renaud de Beaurepaire dans son livre « Vérités et mensonge sur le baclofène », sont de fervents opposants au baclofène si celui-ci est réellement efficace, car les importants enjeux financiers relatifs aux constructions d'unités et à la mise en place de services dédiés à la maladie alcoolique, coûtent beaucoup plus cher qu'un simple traitement par le baclofène.

f) Pressions de l'industrie pharmaceutique

Les investissements de l'industrie pharmaceutique liés à la conception d'un nouveau médicament sont considérables. Ainsi, il n'est pas étonnant que les laboratoires Lundbeck®, notamment avec la sortie prochaine du Nalméfène® dans la prise en charge de l'alcoolisme, soient hostiles au baclofène et à la bonne conduite de son évaluation car il s'agit d'un principe actif générique donc très peu cher qui pourrait concurrencer leur nouveau médicament.

### g) Positions des médecins

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible dans le traitement de l'alcoolisme est d'une efficacité médiocre, de nombreux praticiens se tournent donc vers le baclofène pour traiter leurs patients. Cependant, le manque de formation des généralistes peut entraîner une inflation d'échecs par rapport à ce qui est attendu au vu des résultats des différentes études de cohortes effectuées, notamment par une mauvaise gestion des effets indésirables et/ou un suivi du patient inadapté.

### h) Position des caisses d'assurance maladie

En 2013, la plupart des caisses d'assurances maladies fermaient les yeux pour ce qui est du remboursement du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolisme. Les médecins ne précisent généralement pas que la prescription est effectuée hors AMM, et les pharmaciens transmettent les facturations qui ne sont quasiment jamais refusées car les caisses ne peuvent pas prouver que le médicament a été prescrit hors AMM.

Depuis le 14 mars 2014 et l'avènement de la RTU, les remboursements doivent se faire en toute légalité, ce qui est une avancée majeure pour les patients. De plus, le coût d'une boîte de baclofène étant de 3,35€ seulement, l'impact financier pour la sécurité social est mineur comparé au coût annuel de l'alcoolisme.



Figure 37 : Vignette d'une boîte de baclofène

### i) Position de l'ANSM

Après des mois d'attente, la RTU a été officiellement annoncée le 14 mars 2014.

Cette Recommandation Temporaire d'Utilisation se fera selon certaines modalités :

« Le baclofène pourra être prescrit après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcoolo-dépendants dans les deux indications suivantes :

- Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool
- Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

Le protocole de suivi définit les modalités de prescription et de surveillance des patients, qui devront être accompagnés d'une prise en charge psycho-sociale, nécessaire dans cette pathologie multifactorielle.

A ce jour, la présomption d'efficacité ne peut être établie en présence de certaines pathologies associées du fait d'un risque important d'effets indésirables graves. En conséquence la RTU comporte des contre-indications telles que des troubles neurologiques ou psychiatriques graves (épilepsie non contrôlée, schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère) ou une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

La posologie quotidienne initiale devra être débutée à 15 mg par jour avant une augmentation très progressive (+5 mg par jour, puis +10 mg par jour) par paliers de 2-3 jours jusqu'à obtention d'une éventuelle réponse clinique (effet attendu). Cette réponse et son délai d'apparition sont très variables d'un patient à l'autre et nécessitent un suivi rapproché. Selon la survenue d'effets indésirables, la posologie pourra être stabilisée ou diminuée progressivement.

A partir de la posologie de 120 mg/jour, un deuxième avis par un collègue expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance doit être sollicité. Pour toute posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est requis. Dans le cadre de cette RTU, la posologie de 300 mg/jour ne devra jamais être dépassée.

Une fois l'objectif atteint, une diminution de posologie doit être envisagée et régulièrement réévaluée, chaque patient devant bénéficier de la posologie minimale efficace adaptée. Chez les patients pour lesquels aucune réponse clinique n'est observée, le traitement devra être arrêté de manière progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage.

L'utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance sera sécurisée par un protocole de suivi de la RTU :

Ce protocole propose un cadre d'utilisation sécurisé qui permettra de recueillir des données d'efficacité et de sécurité dans les conditions réelles d'utilisation. Les données collectées seront transmises par le prescripteur via un portail électronique spécifique (<https://www.rtubaclofene.org>). La synthèse de ces données sera complémentaire de celles issues des essais cliniques.

L'ANSM rappelle que l'alcool-dépendance est une pathologie grave, complexe, avec des répercussions majeures tant individuelles qu'en termes de santé publique et qui nécessite une prise en charge globale. »

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients et de prévenir les risques de mésusages et de détournement, on pourrait imaginer des mesures en plus de celles déjà proposées dans la RTU, celles-ci associeraient le pharmacien d'officine qui mettrait ses connaissances au service de la santé publique : Ainsi, après un ajustement posologique en institution (permettant de mieux gérer les effets indésirables), on pourrait envisager une délivrance fractionnée à la semaine pour éviter que les patients aient des volumes de médicaments trop importants. Un recueil systématique des événements indésirables serait mis en place à chaque délivrance pour remonter les informations aux centres de pharmacovigilance. Ceci pourrait être intégré dans les nouvelles missions de service public des pharmaciens d'officine.

## Conclusion

Le baclofène peut être considéré comme un médicament prometteur dans le traitement de l'éthylisme chronique, compte tenu des résultats publiés dans la littérature quant à son intérêt dans le maintien de l'abstinence des patients alcoolodépendants. Il n'en va pas de même pour ce qui est du sevrage alcoolique mais nous disposons déjà dans cette situation clinique d'un référentiel thérapeutique validé et éprouvé en ce domaine. Les études Alpadir et Bacloville actuellement en cours devraient apporter de nouvelles données contributives sur la molécule à brève échéance.

Le coût de l'alcoolisme chronique en France dépasse les 20 milliards d'euros pour la société<sup>110</sup>. Avec le baclofène, en prenant comme estimation basse 50% de patients répondeurs, l'économie pour la société devrait être considérable et le bénéfice patient probable.

Les solides données pharmacologiques dont nous disposons en rapport avec les problèmes thérapeutiques liés à l'alcoolisation suggèrent que de nouvelles applications peuvent être envisagées dans d'autres pathologies addictives. Ainsi, le « Réseau Addiction Baclofène » (RESAB) constitue actuellement des groupes de travail sur l'utilisation du baclofène dans l'addiction à la cocaïne et dans les Troubles du Comportement Alimentaire (TCA). Ce dernier domaine fait l'objet d'une étude rétrospective, dont le protocole rédigé par le Dr Renaud de Beaurepaire, est consultable sur le site du RESAB. Ces domaines feront certainement l'objet, à l'avenir, d'études prospectives rigoureuses.

Le baclofène constitue donc une nouvelle arme pharmacologique à disposition des praticiens dans l'aide au maintien de l'abstinence des patients éthyliques chroniques. La RTU récemment accordée par l'ANSM a défini un cadre précis quant aux règles de prescription, de dispensation pharmaceutique et de suivi psycho social des patients qui en seront bénéficiaires. Toutefois, compte tenu du profil de la population impactée (co addictions, co morbidités etc.), de l'iatrogénie potentielle et avérée du produit ainsi que des risques de mésusage, le pharmacien officinal en qualité de professionnel de santé de proximité, se doit de conduire envers ces patients une écoute vigilante, afin d'assurer une veille active au profit de l'amélioration de la santé publique.

## Références bibliographiques

1. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28, Baclofen for alcohol withdrawal. Liu J, Wang LN. Source Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China. Jason\_liu1984@yahoo.cn.
2. Ian Spencer Hornsey, A History of Beer and Brewing, Royal Society of Chemistry, 2003, p. 1-6
3. Les 13 points clé de la fermentation alcoolique – Institut coopératif du vin – 2004
4. <http://www.alcoolassistance.net/2-193-Definitions-et-classifications.php>
5. <http://www.reseau-addiction-cher.fr/page-criteres-de-la-dependance-selon-dsm-iv-46.html>
6. OMS, INSEE, [www.insee.fr](http://www.insee.fr)
7. Baromètre santé, INPES
8. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2006, p34-35
9. Colloque baclofène, CHU Cochin-Port royal, 3 juin 2013
10. La santé observée dans les Pays de la Loire, observatoire régional de la santé des Pays de la Loire, édition 2012
11. J. Thomson, « On certain curious motions observable on the surfaces of wine and other alcoholic liquours », Philos. Mag., vol. 10, 1855, p. 330-333
12. Antiseptiques et désinfectants, Pr Ben Youssef
13. ipubli inserm, alcools effets sur la santé, pharmacocinétique de l'éthanol
14. Commonly abused drugs, NIDA drugpubs, mars 2011
15. Alcohol Overdose: The Dangers of Drinking Too Much, février 2013

16. Conférence de Consensus en médecine d'urgence de la Société francophone d'urgences médicale, L'ivresse éthylique aiguë dans les services d'accueil et d'Urgences, Saint-Étienne, 4 avril 1992
17. Steinweg D , Worth H. Alcoholism ; the keys to the CAGE. Am J Med 1993; 94: 520-523.
18. Mac Kenzie D, Langa A, Brown T. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions : a comparison of AUDIT, CAGE and brief MAST. Alcohol and Alcoholism 1996; 31(6): 591-599.
19. ANAES (aujourd'hui HAS), Service des recommandations professionnelles, septembre 2001
20. [www.caducee.net](http://www.caducee.net) , L'alcoolisme, Rédaction : Elisabeth Faure, avril 2002
21. Syndrome d'Alcoolisation Foétale, Société Française d'Alcoologie, 2009
22. Fetal alcohol syndrome – IOM, 1996
23. Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l'âge adulte) et quelques constatations d'ordre prophylactique. Annales de Pédiatrie (Paris) Lemoine P, Lemoine H. 1992 ; 39 : 226-235
24. Observatoire français des drogues et des toxicomanies - La consommation d'alcool en France.
25. Enquête ESCAPAD 2008, les drogues à 17 ans / Ministère de la Santé
26. Alcohol Research & Health, Volume 34, Issue Number 2, Defining Risk Drinking, Deborah A. Dawson, Ph.D.
27. [www.tccformation.com](http://www.tccformation.com)
28. B.R.E.N.D.A. : intégrer le traitement médicamenteux dans une approche biopsychosociale de la maladie alcoolique, Languérand E 1, Balester-Mouret S, Batel P (2007)

29. Objectifs nationaux rédigés par les membres de la collégiale des universitaires en Hépatogastroentérologie - Version 2006 - Société Nationale Française de Gastroentérologie
30. Conférence de consensus, Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, 17 mars 1999, Maison de la Chimie - Paris
31. Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Curr. Pharm. Des.* 2010;16(19):2091-2097.
32. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction.* 2004;99(1):21-24.
33. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011;35(10):1749-1758.
34. Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004;28(1):51-63.
35. Arbaizar B et al. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38: 8-12
36. Johnson BA et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677-1685.
37. Johnson BA et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-1651.
38. Baltieri DA et al. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008; 103: 2035-2044.
39. Florez G et al. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res* 2008; 32: 1251-1259.
40. 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
41. Mason BJ et al. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 719-724

42. 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
43. 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
44. Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°2, 16 mai 2013
45. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients : a randomized controlled trial. Johnson BA et al. *JAMA* 2000; 284: 963-971
46. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Source, Pharmacovigilance Unit, Second Chair of Pharmacology, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, Argentina. *Curr Drug Saf.* 2010 Jan;5(1):105-11
47. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. Anton RF et al. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 5-12.
48. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs naltrexone. Martinotti G et al. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 123-129.
49. Myrick H et al. The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 365-372.
50. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study
51. The role of the cannabinoid system in the pathogenesis and treatment of alcohol dependence, Bogusława Pietrzak, Agnieszka Dunaj, Karolina Piątkowska
52. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM et Als. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials [archive], *Lancet*, 2007;370:1706-1713

53. Neuropsychopharmacology (2006) 31, 1793–1800. published online 4 January 2006, Clinical Research, Potentiation of Low Dose Ketamine Effects by Naltrexone: Potential Implications for the Pharmacotherapy of Alcoholism
54. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. Annweiler C, Herrmann FR.
55. La réduction de la consommation d'alcool induite par la mémantine, Jérôme Jeanblanc, Ph.D. INSERM ER124 – Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances, Amiens, France
56. GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. Ann Neurol. 2003;54 Suppl 6:S3-12. Wong CG<sup>1</sup>, Bottiglieri T, Snead OC 3rd.
57. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapse. Cochrane Database Syst Rev 2010.
58. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011;
59. GHB, Société Française d'Alcoologie, 2012
60. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapse. Cochrane Database Syst Rev 2010
61. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. Keating GM. Clin Drug Investig. 2014 Jan;34(1):63-80
62. Long-term therapy using GHB (sodium gamma-hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics. Maremmani I, Lamanna F, Tagliamonte A. J Psychoactive Drugs 2001; 33: 135-142.
63. Dr Michael S. Irwig (George Washington University (GW) School of Medicine and Health Sciences (SMHS), Centre d'andrologie au GW Medical Faculty Associates, Etats-Unis) Review : Alcoholism: Clinical & Experimental Research

64. Minerva Urol Nefrol. 2012 Dec;64(4):225-31. Prevention strategies for prostate cancer. Schmitz-Dräger BJ, Lümnen G, Bismarck E, Fischer C. Source : EuromedClinic, Fürth, Germany.
65. J Med Chem. 2001 May 24;44(11):1827-32. QSAR and molecular modeling studies of baclofen analogues as GABA(B) agonists. Insights into the role of the aromatic moiety in GABA(B) binding and activation. Costantino G, Macchiarulo A, Entrena Guadix A, Pellicciari R. Source Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Perugia, Via del Liceo 1, 06123 Perugia, Italy.
66. Novartis, Information et communication médicales : Mentions légales LIORESAL® solution injectable
67. Banque de données Claude Bernard 2014
68. Monographie du produit LIORESAL (baclofène) Novartis pharma, Révision du 18/09/2013
69. Pharmacologie, Y. Landry, J.-P. Gies, 2ème édition, Dunod, 2003
70. RCP baclofène, Répertoire des spécialités pharmaceutique, maj 2013
71. Pediatrics. 2004 Aug;114(2):e267-9. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. Source : Department of Pharmacy-GB005, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, Boston, Massachusetts 02114, USA. Irmoran@partners.org
72. Le dernier verre, Dr Olivier Ameisen, 2008
73. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Jan;24(1):67-71. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Source : Institute of Internal Medicine, Catholic University of Rome, Italy.
74. Alcohol Alcohol. 2005 Mar-Apr;40(2):147-50. Epub 2004 Dec 13. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Ameisen O.

75. Guide prescription du baclofène dans le traitement des problèmes d'alcool, Pascal Gache, Renaud de Beaurepaire, Philippe Jaury, Bernard Joussaume, Annie Rapp et Patrick de la Selle
76. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Ameisen O. Alcohol Alcohol. 2005 Mar-Apr;40(2):147-50. Epub 2004 Dec 13
77. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. Bucknam W. Alcohol Alcohol. 2007 Mar-Apr;42(2):158-60. Epub 2006 Dec 15.
78. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. J Clin Psychopharmacol. 2007 Jun
79. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. Pastor A, Jones DM, Currie J. J Clin Psychopharmacol. 2012 Apr
80. Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity: a selected case series. Alcohol Alcohol. 2011 Nov-Dec;46(6):714-20. Epub 2011 Sep 1. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N.
81. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeune C, Jaury P. Alcohol Alcohol. 2012 Jul-Aug;47(4):439-42. Epub 2012 Mar 19.
82. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. de Beaurepaire R. Front Psychiatry. 2012
83. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Alcohol Alcohol. 2002 Sep-Oct
84. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L,

- Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. *Lancet*. 2007 Dec
85. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R; Baclofen Study Group. *Alcohol Alcohol*. 2011 May-Jun
  86. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Jan;24(1):67-71. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Source : Institute of Internal Medicine, Catholic University of Rome, Italy.
  87. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Oct
  88. Baclofen for alcohol withdrawal, *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb Liu J<sup>1</sup>, Wang LN.
  89. Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side-effects aspect: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Feb;26(1):67-71. Ahmadi-Abhari SA, Akhondzadeh S, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanehgan ZM, Kamlipour A. Source Roozbeh Psychiatric Hospital, Tehran University of Medical Sciences, South Kargar Avenue, Tehran 13334, Iran.
  90. *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec;64(12):1440-8. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W. Source UCLA Integrated Substance Abuse Program, Los Angeles, Calif. 90025, USA. Shoptaw@friendsresearch.org
  91. *Presse Med*. 2010 Mar;39(3):291-302. doi: 10.1016/j.lpm.2009.05.011. Epub 2009 Jul 23. [Cocaine and alcohol: a risky association]. Lacoste J, Pedrera-Melgire M, Charles-Nicolas A, Ballon N. Source Service de psychiatrie et d'addictologie, CSRM/USSARD, Hôpital Clarac, CHU de Fort-de-France, F-97261 Fort-de-France Cedex, Martinique, France.

92. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2008;10(1):48-51. Baclofen in the management of inhalant withdrawal: a case series. Muralidharan K, Rajkumar RP, Mulla U, Nayak RB, Benegal V. Source Deaddiction Centre, Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India.
93. The pharmacokinetics of baclofen derived from intestinal infusion. Clin Pharmacol Ther. 1985 Sep;38(3):251-7. Kochak GM, Rakhit A, Wagner WE, Honc F, Waldes L, Kershaw RA.
94. Clinical and pharmacokinetic aspects of high dose oral baclofen therapy. J Am Paraplegia Soc. 1992 Oct;15(4):211-6. Aisen ML<sup>1</sup>, Dietz MA, Rossi P, Cedarbaum JM, Kutt H.
95. Pharmacokinetics of baclofen in spastic patients receiving multiple oral doses. Pharm Weekbl Sci. 1990 Apr 27;12(2):71-4. Wuis EW<sup>1</sup>, Dirks MJ, Vree TB, Van der Kleijn E.
96. Alcohol Clin Exp Res. 2013 Aug 22. [Epub ahead of print] High Variability in the Exposure of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients. Marsot A, Imbert B, Alvarez JC, Grassin-Delyle S, Jaquet I, Lançon C, Simon N. Source : Service de Pharmacologie Clinique, Hôpital Timone, APHM, Aix Marseille Université, Marseille, France; Equipe d'accueil 3279 Santé Publique et Maladies Chroniques, Aix Marseille Université, Marseille, France.
97. Gerkin R, Curry SC, Vance MV, Sankowski PW, Meinhart RD. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. Ann Emerg Med. 1986;15(7):843-846.
98. Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, Brent J, Wallace K, Burkhart K., 1e. 1re éd. Mosby; 2004.
99. NeuroRehabilitation. 2007;22(5):383-95. A review of the complications of intrathecal baclofen in patients with cerebral palsy. Kolaski K, Logan LR. Source Department of Orthopaedic Surgery, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA.
100. Management of acute overdose or withdrawal state in intrathecal baclofen therapy. Spinal Cord. 2012 Feb;50(2):107-11. Epub 2011 Oct 18. Watve SV, Sivan M, Raza WA, Jamil FF. Source Yorkshire Regional Spinal Injuries Unit, Pinderfield Hospital, Wakefield, UK.

101. Séminaire baclofène, CHU Cochin-Port Royal, 6 décembre 2013
102. Tolérance du baclofène prescrit à hautes doses : étude sur 146 patients suivis pendant un an en ambulatoire pour des problèmes d'alcool ; Thèse Léa Leguay Hoang pour le diplôme d'état de docteur en médecine, septembre 2013
103. Direction de la Surveillance, Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance, Personne responsable de l'instance : Dr Evelyne Falip, Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013023, Séance du 16 avril 2013 de 09h30 à 17h00
104. Échelle de Somnolence d'Epworth, Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».
105. La tribune, septembre 2013
106. [http://www.alcoveb.com/alcool//fr/alcoveb/cout\\_pour\\_societe/58/85.html](http://www.alcoveb.com/alcool//fr/alcoveb/cout_pour_societe/58/85.html)

**Vu, le Président du jury,**

(M. Alain PINEAU)

**Vu, le Directeur de thèse,**

(M. Patrick THOMARÉ)

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom - Prénom :** PREVOTEAU DU CLARY Mériadec

**Titre de la thèse :** Place du baclofène dans la prise en charge thérapeutique du sevrage alcoolique en 2013

---

**Résumé de la thèse :**

L'excès de consommation d'alcool, est responsable de 49000 morts par an en France, et constitue un véritable enjeu de santé publique. L'hexagone compte environ 6 millions de consommateurs abusifs, et on considère que 2 millions sont pharmacodépendants. L'arsenal thérapeutique à la disposition des praticiens est insuffisant et inadapté à cette addiction ; en effet les médicaments couramment prescrits visent à diminuer la consommation jusqu'à l'abstinence, or aucun n'est réellement efficace à moyen-long terme car les rechutes sont très fréquentes. Aujourd'hui, trois nouveaux paradigmes voient le jour : *L'abstinence totale ne serait plus nécessaire pour traiter les problèmes d'alcoolisme ; on pourrait soigner efficacement les 4 millions de patients non dépendants ayant un problème d'alcool ; on pourrait obtenir « l'indifférence à l'alcool »*. Voilà comment les promoteurs du baclofène présentent cette ancienne molécule, tombée depuis longtemps dans le domaine public. Cette molécule n'est pas non plus miraculeuse, les posologies à atteindre pour obtenir l'effet thérapeutique sont souvent élevées (parfois jusqu'à 400 mg/J), et les effets indésirables que l'on peut relever tout au long de l'ajustement posologique sont particulièrement gênants : cette iatrogénie peut même conduire à l'arrêt prématuré voire à l'échec du traitement. La recommandation temporaire d'utilisation octroyée par l'ANSM le 14 mars 2014 précise que le baclofène ne devrait être prescrit qu'en dernier recours, après échec des autres traitements. Les résultats des deux études cliniques « Bacloville » et « Alpadir » actuellement menées en France permettront peut-être d'en préciser la place dans l'arsenal thérapeutique existant.

---

**Mots clés :** ALCOOL, BACLOFENE, ABSTINENCE, ADDICTION, IATROGENIE

---

**Jury :**

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

**ASSESEURS :** M. Patrick THOMARÉ, Praticien hospitalier MAST, Chef de service Pharmacie PTMC PHU7

Mme Caroline VIGNEAU, MCU-PH, Service de Pharmacologie Clinique - Addictovigilance

M. Samuel BULTEAU, Chef de clinique dans le service d'addictologie et de psychiatrie de liaison et membre de l'Unité d'Investigation Clinique : Addictions comportementales et troubles de l'humeur complexes

**Adresse de l'auteur :** Mériadec PRÉVOTEAU DU CLARY  
mpduclary@gmail.com  
06-18-81-01-28