

# RESAPSAD

INFOS N°27 – Juillet 2010

Président : Dr J. VEJNAC – Sec. Général : Dr J-F DAUJOUËDE – Trésorier : E.FABRE – Cellule de coordination : Médecin Coordinateur Hospitalier : Dr G. CAMPAGNE  
Médecin Coordinateur Ville : Dr. E. HERRAN – Coordinateur administratif et technique : C. MALLET – Secrétaire : E. BECKER – Documentaliste : C. MINABERRY

## Le baclofène : nouvelles perspectives thérapeutiques

Les traitements pharmacologiques du maintien de l'abstinence d'une substance psychoactive chez un patient dépendant doivent bloquer l'effet renforçant positif (effet plaisir) de la substance si elle est consommée, et réduire ou supprimer le craving (envie irrésistible de consommer), facteur majeur de rechute. Un traitement capable de supprimer le craving améliorerait considérablement le pronostic de la dépendance alcoolique. Libérés de la lutte contre le craving, les malades alcooliques peuvent alors investir leur énergie dans l'amélioration de leur santé, la réinsertion professionnelle, leur vie affective et la gestion de leurs émotions...

Chez les patients alcoolodépendants, le craving a un substrat neurobiologique de mieux en mieux identifié : l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères et un lien a été démontré entre les sous types de récepteurs GABA et la dépendance à l'alcool. Le baclofène, puissant agoniste sélectif du récepteur B du GABA (GABA B), possède des propriétés anti-craving importantes, qui donnent à cette ancienne molécule, jusque là utilisée dans le traitement de la spasticité, un intérêt nouveau dans le traitement de la dépendance alcoolique.

Les recherches expérimentales menées sur le rat montrent que là où les autres médicaments de l'alcoolodépendance (acamprosate, naltrexone, topiramate) réduisent le craving, le baclofène à hautes doses le supprime. Cet effet dose-dépendant, intervient autour de 3 mg/kg. Cette molécule supprime aussi l'auto-administration de cocaïne, et réduit l'auto-administration d'héroïne, de nicotine et de D-amphétamine.

Les études (1-2-3-4) chez les patients alcooliques, à faible dose (30 mg / j soit environ 0.5 mg /kg), avaient montré avant 2002 que le baclofène réduisait le craving et augmentait le taux d'abstinence au même titre que les autres médicaments. En 2004, le Dr Ameisen médecin alcoolodépendant après des années d'échecs thérapeutiques, s'auto-administre du baclofène à dose progressivement croissante jusqu'à 270mg/j et constate une disparition complète de son craving à l'alcool. Au bout de 12 jours, il diminue la posologie à 120mg/j en raison d'une somnolence gênante et poursuit son traitement sans ressentir aucun désir de consommer. Au bout de neuf mois de maintien de l'abstinence, il publie son propre cas clinique (5) espérant que des essais cliniques randomisés soient réalisés. Devant l'absence de réaction de la communauté scientifique, Ameisen médiatise sa découverte en éditant "Le dernier verre" en 2008 aux éditions Denoël.

Malgré la pression des patients et de nombreux professionnels, peu d'essais cliniques sont réalisés :

- Une équipe italienne en 2006 a montré l'efficacité, et la bonne tolérance du baclofène en comparaison aux benzodiazépines, dans les formes modérées et sévères, non compliquées, du sevrage alcoolique. Le petit nombre de patients inclus ne permet pas de rendre des conclusions définitives (7)

- La même équipe a publiée dans la revue « The Lancet » en 2007 (6) une autre étude confirmant l'efficacité et la tolérance du baclofène dans l'arrêt et le maintien de l'abstinence chez 84 patients alcoolodépendants porteurs d'une cirrhose de foie.

- En février 2010, une équipe franco-américaine (8) a publié une étude chez 60 patients alcoolodépendants pour lesquels les traitements conventionnels avaient échoué, qui montre qu'à trois mois de traitement de baclofène, 88 % des patients ont totalement arrêté ou significativement diminué leur prise d'alcool, sans effort pour la plupart d'entre eux. Les doses de baclofène vont de 15 à 300mg/j, avec une moyenne de 145mg/j. 2/3 des patients ont eu besoin d'une dose supérieure à celle autorisée de 80mg/j.

- Une étude multicentrique randomisée contrôlée est en cours, dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique de l'hôpital Cochin. L'essai, impliquant 210 patients alcoolodépendants, mesure l'efficacité du baclofène à la posologie de 90 mg/j en plaçant 105 des participants sous traitement et 105 sous placebo.

Utilisé par les neurologues depuis de nombreuses années, le baclofène bénéficie d'une très longue période de pharmacovigilance à des doses quotidiennes de 15 mg à plus de 300 mg. Il n'induit pas de pharmacodépendance, et peut être utilisé chez des patients cirrhotiques. Les effets indésirables du baclofène à hautes doses sont modérés et bien connus : fatigue musculaire, somnolence, vertiges, vision floue, nausées... Il est important d'ajuster les posologies en cas d'insuffisance rénale. Le risque de dépression respiratoire est rare mais non négligeable en cas d'administration conjointe avec d'autres médicaments à action centrale et en cas de consommation d'alcool.

La prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance reste une prescription hors AMM. L'Affsaps et la Société française d'alcoolologie recommandent d'attendre que son efficacité soit démontrée avant de le prescrire dans le cadre de l'alcoolodépendance. Les prescriptions hors indication, doivent donc être réservées aux patients alcoolodépendants demandeurs, en échec d'autres thérapeutiques correctement menées, informés des données scientifiques connues, des particularités du traitement, des risques et du remboursement. Ce traitement est prescrit dans le maintien de l'abstinence, pas pour le sevrage et ne dispense pas de l'accompagnement psychosocial recommandé dans la prise en charge de toute dépendance.

Corinne MINABERRY & Eliane HERRAN

Résumé de l'article : du Dr Gache P. Baclofène : vérités et promesses d'un "nouveau" venue dans le traitement de la pharmacodépendance. *Alcoolologie et Addictologie* 2010 ; 32 (2) : 119-1224.

### Bibliographie :

- (1) Krupitski EN, Burakov AM, Ivanov VB, Kravdoshova GF, Lapin IB, Grienko AI, Baredkin YS. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33 : 157-163.
- (2) Addolorato et al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-a preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24 : 67-71
- (3) Addolorato et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37 : 504-508
- (4) Flanery et al. Baclofen for alcohol dependence : a primary open label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28 (10): 1517-1523
- (5) Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005 ; 40 (2) : 147-150
- (6) Addolorato et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *The Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1915-22.
- (7) Addolorato et al. Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam. *Am J Med*. 2006 Mar;119 (3):276. 13-8.
- (8) Ameisen O., Beurepaire R., Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert, *Annales médicales-psychologiques*, Doi : 10.1016/j.amp.2009.12.008