



Le baclofène sera-t-il le nouveau médicament miracle de l'alcoolisme ?



Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1458-61

P. Gache

Dr Pascal Gache
20 rue des Deux-Ponts
1205 Genève
pascal.gache@gmail.com

Baclofen : the new miracle cure for alcoholism?

Baclofen, a very potent agonist of the GABA system, has anti-craving properties that can provide to this old drug, usually prescribed against spasticity, a new interest in the treatment of alcoholism. Baclofen suppresses the craving, while other anticraving medications reduce it. This suppression is dose-dependent and appears at doses ≥ 3 mg/kg/d. Most of the studies with human beings used much lower doses, often 30 mg/day. At this dosage, baclofen is associated with outcome similar to other anticraving medications. A published self case-report using high dose of baclofen suggests the suppression of craving on a prolonged period of time. This publication gave a new dynamic to the prescription of high doses of this drug. Currently, no studies provide robust results on the efficacy of high dosages while some clinicians prescribe baclofen to treat patients who have failed in prior treatments.

Le baclofène, agoniste du système GABA (acide gamma-aminobutyrique), possède des propriétés *anti-craving* qui donnent à cette ancienne molécule un intérêt nouveau dans le traitement de l'alcoolisme. Le baclofène supprime le *craving* chez le rat alors que les autres médicaments de cette classe le réduisent. Cette suppression est dose-dépendante et survient autour de 3 mg/kg/j. Les études menées chez l'homme avec le baclofène ont utilisé des doses de 30 mg/j. A cette posologie, le baclofène a montré des résultats encourageants. La publication d'une étude de cas positive avec une posologie à 3 mg/kg/j a suscité l'intérêt pour l'utilisation de telles doses en pratique courante. A ce jour, aucune étude d'ampleur suffisante ne permet de conclure mais des structures s'organisent pour prescrire le traitement en cas d'échecs répétés des thérapies traditionnelles.

INTRODUCTION

En 2008, Olivier Ameisen, cardiologue franco-américain alcoolodépendant, a publié un livre qui a fait des vagues médiatico-médicales en France, dans les pays francophones et aussi dans certains pays anglophones.^{1,2} Pourquoi tant de bruit autour de ce livre ? Parce que l'auteur y décrivait et clamait sa guérison de l'alcoolisme grâce à une autoprescription de baclofène à hautes doses. Il déclarait même être devenu indifférent à l'alcool, c'est-à-dire qu'il pouvait boire de temps en temps de l'alcool sans crainte de la rechute. Il n'avait plus besoin d'être abstinent à vie pour être libéré de sa dépendance, le baclofène se chargeait de le protéger du *craving*, c'est-à-dire cette appétence à l'alcool, source de perte de contrôle de la consommation et de rechutes avérées. Joli pavé dans la mare alcoologique. Ce livre faisait suite à un article publié dans une revue alcoologique internationale mais qui n'avait pas reçu d'écho particulier.³ Dès la sortie du livre, des centaines d'alcooliques se sont précipités qui chez leur généraliste, qui chez leur alcoologue ou chez leur psychiatre en quête de la prescription dudit médicament. La plupart se sont vus notifier un refus tantôt poli, tantôt désobligeant. Seuls quelques prescripteurs acceptèrent de délivrer la poudre magique, non sans conséquences pour certains. Alors le baclofène à hautes doses info ou intox ?

QU'EST-CE QUE LE BACLOFÈNE ?

Le baclofène est un décontractant musculaire commercialisé et utilisé depuis 1974 pour lutter contre la spasticité musculaire des maladies neurologiques (sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique...) ou des paraplégies. Son profil est bien connu, notamment ses effets indésirables habituellement réversibles lors de la diminution ou de l'arrêt du traitement. Les neurologues utilisent des doses de 30 mg à 80 mg/jour dans la plupart des cas, des publications font état de doses nettement supérieures (jusqu'à plus de 200 mg/j).



QUE VIENT FAIRE LE BACLOFÈNE DANS LE TRAITEMENT DE L'ALCOOLODÉPENDANCE ?

Le baclofène est un puissant agoniste du système gammaergique et du récepteur GABA-B particulièrement. Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) limite ou contrôle la surexcitation neuronale liée à la peur ou à l'anxiété. Son rôle paraît central dans les addictions.

Le baclofène supprime le *craving* des rats alcoolo-préférants

L'administration de baclofène prévient l'acquisition du comportement de consommation d'alcool chez les rats de façon dose-dépendante. A la dose de 3 mg/kg, les rats alcoolo-préférants naïfs ne montrent aucune appétence pour l'alcool et choisissent systématiquement de boire de l'eau.⁴

Qu'en est-il chez l'homme aux doses habituelles ?

Les essais chez l'homme sont récents et il faut bien le dire peu nombreux. Que peut-on en retenir ?

Chez les patients alcooliques, à la dose de 30 mg/jour (environ 0,5 mg/kg), le baclofène (per os), comme tous les autres médicaments *anti-craving* (naltrexone, acamprostate, topiramate) augmente le taux de l'abstinence, réduit le *craving* et la consommation d'alcool. En 2000, Addolorato et coll. rapportent l'utilisation de baclofène, à raison de 30 mg/j pendant quatre semaines chez dix patients alcoolodépendants, avec une réduction significative du *craving* et de la consommation d'alcool.⁵ Deux ans plus tard, les mêmes auteurs incluent 39 patients alcooliques dans un essai randomisé comparant le baclofène à un placebo. 70% des patients sous baclofène restent abstinents pendant les trois mois de suivi contre 21% des patients sous placebo.⁶ L'étude confirme une réduction significative du *craving*. Flannery et coll. ont rapporté une étude ouverte sur douze patients recevant du baclofène plus un entretien de type motivationnel.⁷ Cette étude n'avait pas de groupe contrôle. Les auteurs ont noté une réduction significative du *craving* et une augmentation significative des jours d'abstinence, une réduction significative du nombre de boissons par jour, du nombre de jours avec une consommation alcoolique importante, de l'anxiété et des symptômes de sevrage.

En 2007, Addolorato et coll. publient un essai contrôlé randomisé avec du baclofène chez 84 patients atteints de cirrhose et de dépendance à l'alcool. La moitié a reçu du baclofène 30 mg/j pendant trois mois, l'autre moitié un placebo.⁸ Après trois mois, 30 patients (71%) sous baclofène étaient encore abstinents et seulement douze (29%) dans le groupe placebo. La durée cumulée de l'abstinence a augmenté de façon statistiquement significative, avec un doublement de cette durée dans le groupe sous baclofène par rapport au groupe sous placebo (abstinence de 62,8 jours en moyenne contre 30,8 jours en moyenne). Une réduction significative du *craving* est rapportée et les patients abstinents sont ceux chez lesquels le *craving* est le plus réduit. Un autre résultat important est qu'alors que chez les patients atteints de cirrhose, aucun médicament *anti-craving* ne peut être utilisé en raison du métabolisme hépatique de ces médicaments, le baclofène a été bien toléré sur le plan des effets indésirables en général et hépatiques en particulier.

La somnolence ou la fatigue ont été rapportées chez seulement 2% à la fois dans le groupe baclofène et dans le groupe placebo. L'analyse choisie (en intention de traiter) rend les résultats plus représentatifs des conditions de la vie réelle, puisque ces résultats tiennent compte du taux élevé de perdus de vue dans les consultations pour dépendances. Ce premier essai chez les patients présentant une cirrhose alcoolique, une population généralement exclue de ces essais, est certainement une étape importante dans le développement des preuves d'efficacité et de sécurité du baclofène.

En 2010, Garbutt et coll. publient une étude contrôlée randomisée incluant 80 patients ayant reçu soit 30 mg/j de baclofène, soit du placebo. Après trois mois de suivi, les auteurs n'observent pas de différence entre les deux groupes en termes de jours d'abstinence ou de consommation d'alcool. Le baclofène a été bien supporté. L'étude de Garbutt est donc la première étude négative sur le baclofène.⁹ Enfin, une présentation orale lors d'un congrès d'hépatologie a montré que quatorze patients suivis pour hépatite alcoolique ont bénéficié grandement de la prescription de 30 mg/j de baclofène.¹⁰

A hautes doses

En 2004, Ameisen, médecin alcoolodépendant, a publié sa propre étude de cas, suivie quelque temps plus tard par deux autres situations en partie similaires.^{2,11,12} Dans ces trois cas, les auteurs rapportent une amélioration exceptionnelle de la dépendance à l'alcool au prix d'effets indésirables minimes.

En 2010, Ameisen et de Beaurepaire ont publié une étude ouverte portant sur 130 patients alcoolodépendants suivis avec un recul d'au moins trois mois.¹³

Il s'agit de patients sollicitant un traitement par baclofène à haute dose, chez qui les traitements antérieurs ont été des échecs, ne présentant pas de contre-indications somatiques ou psychiatriques et capables de lire et de signer le formulaire d'information. Les doses de baclofène ont été augmentées progressivement de 30 mg par semaine. A partir de 150 mg, les patients étaient incités à gérer eux-mêmes leurs posologies. Les patients étaient vus régulièrement (au moins une fois par mois) pour le suivi du traitement et des effets indésirables. Trente patients ont été exclus des analyses (dix-huit perdus de vue et douze arrêts précoces du fait d'effets secondaires). Les résultats à trois mois se résument ainsi (n=100/n=130) : arrêt total ou contrôle de la consommation : 50%/38% ; diminution d'au moins 50% de la consommation : 34%/26% ; échec (ou rechute) : 16%/36%. Des effets indésirables sont rapportés chez 80% des patients. Les auteurs les qualifient de minimes pour la plupart, ce que semblent contredire en partie leurs propos dans l'article où ils décrivent un syndrome confusionnel chez plusieurs patients.

En conclusion de ces essais, on peut affirmer que le baclofène a des potentialités certaines dans le traitement de l'alcoolisme, les doses habituelles (30 mg/j) donnant des résultats assez similaires aux autres médicaments habituels dans cette indication. Une seule étude ouverte rapporte des résultats avec le baclofène à hautes doses. Elle est encourageante mais ne permet pas de conclure ni sur l'efficacité ni sur le nombre et l'intensité exacts des effets indésirables aux dites doses.



Sécurité d'emploi et effets indésirables

Le baclofène offre la particularité d'être un faux nouveau médicament. Utilisé par les neurologues, il bénéficie d'une très longue période de pharmacovigilance à des doses quotidiennes de 15 mg à plus de 300 mg s'échelonnant sur des prescriptions de plusieurs années. Une étude rétrospective de l'utilisation du baclofène à haute dose (> 80 mg/j) a été publiée par Smith et coll.¹⁴ Dans ce travail sur 112 dossiers médicaux de patients atteints de sclérose en plaques, 20% avaient reçu à un moment donné des doses > 80 mg/j et 15% en recevaient au moment de l'étude. 7% des patients avaient reçu des doses supérieures à 120 mg. La dose maximale reçue dans l'échantillon était de 270 mg. Dans le groupe de patients recevant plus de 80 mg, la posologie moyenne était de 137 mg. En moyenne, les patients recevaient le baclofène depuis quatre ans (toutes doses confondues) et recevaient ou avaient reçu leur dose maximale de baclofène pendant quinze mois en moyenne. Vingt-quatre patients ont réduit les doses principalement en raison d'effets indésirables : quinze patients en raison d'une fatigue, deux en raison de vertiges, un d'une incontinence urinaire, un d'un syndrome confusionnel, un de nausées, un par manque d'efficacité et pour trois d'entre eux la cause n'était pas rapportée. Parmi les huit patients qui avaient interrompu le traitement, aucun d'entre eux ne prenait plus de 60 mg/j.

Greene a rapporté son utilisation du baclofène, chez l'enfant, à la dose de 180 mg/j pour des troubles de l'équilibre bénins. Avec un recul de plus de huit ans, il ne rapporte aucun effet secondaire notable.¹⁵

Leung a également montré que, parmi les patients qui avaient ingéré des doses massives de baclofène (jusqu'à 2,5 g) à visée suicidaire, un certain nombre avait présenté des troubles cardiaques sévères mais transitoires. Tous ces patients ont survécu et aucun n'a présenté de séquelles.¹⁶

Dans le Compendium suisse des médicaments, les informations destinées aux prescripteurs stipulent : « le risque de dépression respiratoire augmente en cas d'administration simultanée d'autres médicaments à action centrale (...). En particulier, la consommation d'alcool durant le traitement est à éviter, les interactions avec l'alcool étant imprévisibles. » Nous avons identifié des cas de dépression respiratoire surtout lors de surdosage au baclofène, parfois avec l'alcool comme un facteur aggravant. Nous n'avons pas identifié de cas de dépression respiratoire à des concentrations plasmatiques usuelles de baclofène. Un travail sur dix-huit volontaires sains prenant 40 mg ou 80 mg de baclofène ou du placebo et consommant de l'alcool n'a pas mis en évidence d'effets indésirables majeurs.¹⁷ L'insuffisance rénale peut mener à des concentrations de baclofène anormalement élevées, ce qui nécessite d'ajuster la posologie. Enfin, un travail de Addolorato confirme que les effets indésirables du baclofène sont réversibles.¹⁸

LE SUJET QUI FÂCHE : LE BACLOFÈNE À HAUTES DOSES

La publication du livre d'Ameisen n'a pas manqué de motiver de nombreux patients dans des situations désespérées (échecs de tous les traitements conventionnels) à demander, souvent en vain, la prescription de baclofène à

leurs médecins.¹ Dans un communiqué, la Société française d'alcoologie (2008) mettait en garde les alcoologues et leur recommandait de ne pas prescrire ce traitement tant que des preuves de son efficacité n'avaient pas été apportées. La question sous-jacente n'étant pas tant l'efficacité que la sécurité d'emploi de ce traitement. En 2010, la Société française d'alcoologie publiait sous la plume de Paille et Mallet un dossier complet et bien documenté sur le baclofène et donnait des recommandations pour sa prescription à hautes doses dans le cadre d'une prescription dite hors AMM (hors autorisation de mise sur le marché équivalente à la prescription dite « off-label » en Suisse).¹⁹ Le débat autour de cette prescription s'est surtout cristallisé en France plus qu'ailleurs. Dans le reste du monde, la découverte d'Ameisen a conduit des spécialistes de l'alcoolodépendance à encourager publiquement la prescription de baclofène à hautes doses et ce en dépit de l'absence d'essais cliniques et du fait que le baclofène n'ait pas d'indication officielle dans la maladie alcoolique. Le rédacteur en chef de la revue *Alcohol and Alcoholism* est sorti de la réserve qui revient, en principe, aux responsables de revues médicales et a commencé une importante campagne médiatique pour que le baclofène soit utilisé dans cette indication.²⁰ Ameisen pense avoir trouvé le traitement de l'alcoolisme par le biais de son hypothèse de suppression du *craving* avec de hautes doses de baclofène. Kiefer dans une analyse des mécanismes de la dépendance est plus dubitatif et émet l'idée, qui semble assez réaliste, que la suppression du *craving* n'est pas la seule voie à suivre dans le traitement de l'alcoolisme.²¹ Notamment parce que les mécanismes de rechute ne peuvent se limiter à un *craving* non supprimé. Des facteurs environnementaux et psychiques sont également présents et devront trouver réponse par d'autres voies thérapeutiques. D'ailleurs, dans son livre, Ameisen explique clairement comment le baclofène lui a permis de mettre en pratique les outils qu'il avait patiemment appris pendant ses années de fréquentation des Alcooliques Anonymes et de psychothérapie cognitivo-comportementale.¹

PRESCRIPTION «OFF-LABEL» OU HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Comme le baclofène n'est pas officiellement enregistré pour le traitement de l'alcoolisme, sa prescription est considérée comme une prescription hors indication (*off-label*). Selon la loi sur les produits thérapeutiques, il est possible de prescrire hors indication sous certaines conditions, qui portent notamment sur l'existence de données scientifiques pouvant justifier la prescription, sur l'échec des traitements habituels bien conduits et sur l'information du patient sur plusieurs aspects du traitement, dont le remboursement et les risques.^{22,23}

POUR LA SUITE

La conjonction de résultats préliminaires intéressants, voire prometteurs, mais de données avérées clairement insuffisantes, et de la pression des patients pour se faire prescrire ce médicament « par tous les moyens », a conduit



l'équipe d'addictologie de Lille à imaginer un dispositif particulièrement ingénieux pour contourner l'absence actuelle de preuve d'efficacité et en même temps répondre à la demande des patients.²⁴ La prescription de baclofène à hautes doses est rendue possible sous certaines conditions, dans le cadre d'un dispositif pluridisciplinaire incluant notamment une consultation de pharmacovigilance. Cette solution, qui allie rigueur et compassion pour le traitement d'une maladie éminemment mortelle, montre que la créativité est toujours meilleure que des attitudes rigides et dénuées de lien avec la réalité cruelle des patients alcoolodépendants et de leurs familles. En attendant des essais à la méthodologie solide pour connaître la place du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme. ■

Implications pratiques

- Le traitement de l'alcoolisme reste souvent décevant et l'arrivée du baclofène dans le champ thérapeutique souffre d'un manque de données robustes quant à son efficacité aux doses élevées préconisées
- Considérant la gravité de la dépendance à l'alcool et son retentissement somatique, psychique et social, des échecs répétés de thérapies bien conduites peuvent faire considérer la prescription de baclofène à doses élevées compte tenu de l'ancienneté du médicament et de son profil d'effets indésirables bien connu
- Cette prescription «off-label» inscrite dans un environnement pluridisciplinaire doit s'accompagner de garanties de consentement du patient après une information détaillée des enjeux du traitement, d'un accompagnement médical régulier et rapproché et d'un suivi de pharmacovigilance
- Avec ou sans baclofène, le traitement de l'alcoolisme requiert un engagement du patient dans un traitement à multiples facettes ainsi qu'une bonne dose de motivation des... soignants

Bibliographie

- 1 ** Ameisen O. Le dernier verre. Paris: Denoël, 2008.
- 2 Thomas P. *B4a Baclofen Handbook*. Phillip Thomas éditions, 2010.
- 3 Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofène: A self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005;40:147-50.
- 4 Colombo G, Vacca G, Serra S, et al. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology* 2003;167:221-4.
- 5 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II – a preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:67-71.
- 6 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: A preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002;37:504-8.
- 7 Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, et al. Baclofen for alcohol dependence: A primary open label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1517-23.
- 8 Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: Randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
- 9 Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalkajuhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1-9.
- 10 Avanesyan A, et al. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in a real-life clinical setting. *Hepatology* 2010;52(Suppl.):A1641.
- 11 Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007;42:158-60.
- 12 Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:319-20.
- 13 Ameisen O, De Beaurepaire 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 Médico-Psychologiques* 2010;168:159-62.
- 14 Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofène: Experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:829-31.
- 15 Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:276-88.
- 16 Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: Defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006;1:77-82.
- 17 Evans SM, et al. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:19-30.
- 18 * Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010;6:2113-7.
- 19 ** Paille F, Malet L. Baclofène et alcool. *Alcoologie et Addictologie* 2011;33:85-90, et également www.sfa-asso.fr
- 20 McIntosh C. The end of my addiction. How one man cured himself of alcoholism. By Dr Olivier Ameisen. *Book Reviews. Alcohol Alcohol* 2009;44:337.
- 21 * Kiefer F. Complete suppression of craving in alcohol-dependent individuals. Is it possible? *CNS Drugs* 2009;23:361-7.
- 22 Paoletti O. La prescription hors AMM. *Neurologies* 2003;6:46-8.
- 23 * Blondon K, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, et al. La prescription «off-label». *Rev Med Suisse* 2008;4:1661-5.
- 24 ** Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Un dispositif de prescriptions hors-AMM: exemple du baclofène. *Thérapie* 2010;65:511-8.

* à lire
 ** à lire absolument