

LE BACLOFÈNE ET L'ALCOOL

3 NOUVEAUX PARADIGMES

Académie Nationale de Pharmacie

Lien d'intérêt : Ethypharm/Lundbeck

Les 3 nouveaux paradigmes proposés:

- ① l'abstinence totale ne serait plus nécessaire pour traiter les problèmes d'alcoolisme.
- ② « L'abstinence ,n'est plus un objectif mais une conséquence du traitement ».
- ③ On pourrait soigner efficacement les patients non dépendants ayant un problème d'alcool.
- ④ On pourrait obtenir « l'indifférence à l'alcool ».

LE BACLOFENE (AMM)

- Lioresal®: 1972.
- AMM :
 - contractures spastiques de la SEP.
 - contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
 - contractures spastiques d'origine cérébrale.
 - maximum 75 mg par jour en ambulatoire.

LE BACLOFENE et son action

- ⊙ il augmente l'activité GABA (agoniste des récepteurs GABA b) et diminue celle du glutamate.
- ⊙ Ce qui réduirait l'activité de la dopamine.
- ⊙ Et donc action sur les mécanismes cérébraux de la récompense?

Médicaments et récepteurs GABA

- Les benzodiazépines, les barbituriques, le topiramate (Epitomax®), la gabapentine (Neurontin®), la prégabaline (Lyrica®) et les valproates (Dépamide®, Dépakine® et Dépakote®) agissent sur les récepteurs GABA a.
- Ainsi que l'acamprosate (Aotal®).
- Les autres substances connues agissant sur les récepteurs GABA b sont le gamma-hydroxybutyrate ou GHB (Alcover® en Italie et en Autriche dans le traitement de l'alcoolisme en première intention), le Phénibut® et le Picamilon® en Russie.

LE BACLOFENE et la cocaïne



- À la dose de 5mg/kg, le baclofène réduit l'auto-administration de cocaïne chez le rat.

Roberts DC, Andrews MM, Vickers GJ. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:417–23.

Baclofen blunts Amygdala Connectivity during 500 msec "SEEN" Cocaine Cues

Placebo



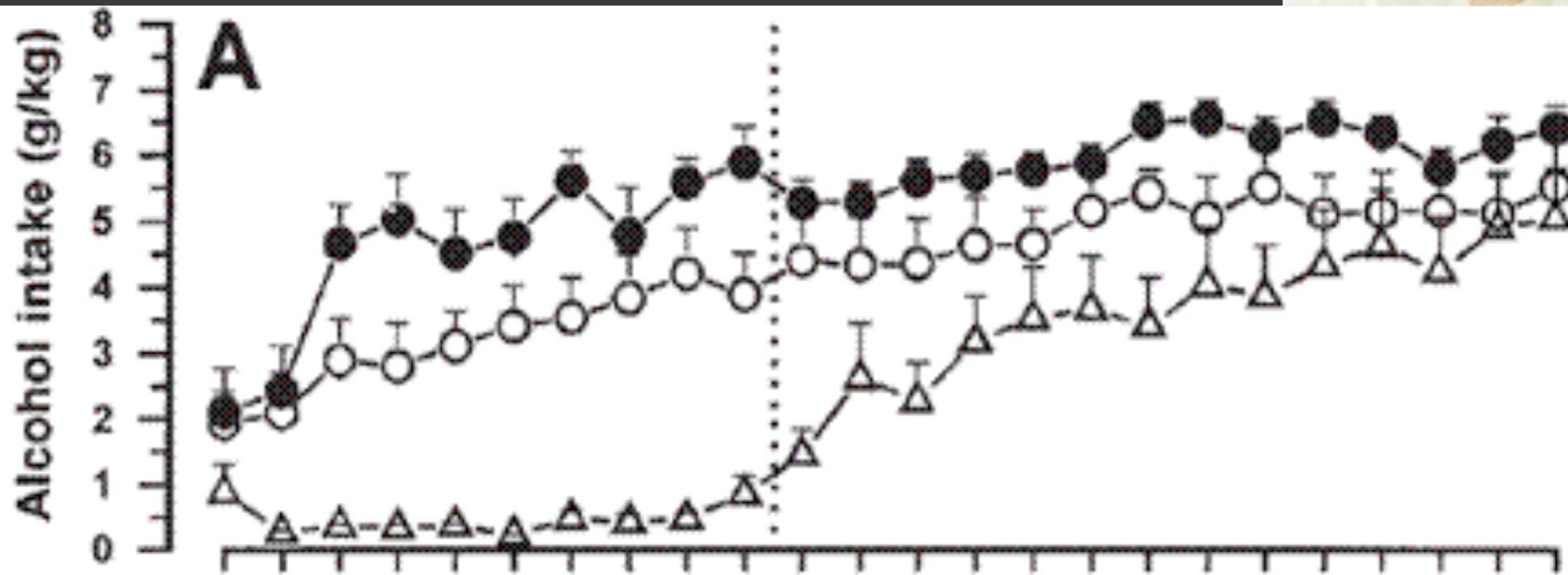
BACLOFEN



Second half of the task

[Drug 2; n=7]

LE BACLOFENE et alcool (1)



○ Placebo

● Baclofène 1mg/kg

▲ Baclofène 3 mg/kg

Colombo G et al. Role of GABA b Receptor in Alcohol dependence: Reducing Effect of Baclofen on Alcohol Motivational Properties in Rats... *Neurotoxicity Research*, 2004, 6(5).403-14.

LE BACLOFENE et l'alcool (2)

- ⦿ Krupitsky EM, *et al.*, «Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients ». *Drug Alcohol Depend.* 1993 Sep;33(2):157-63.
- ⦿ Addolarato G, *et al.*, «Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake:Preliminary clinical evidence ». *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Jan (1): 67-71.

LE BACLOFENE et l'alcool (3)

- Ameisen O., « Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependance using high-dose baclofen: a self case report of a physician ». *Alcohol Alcohol.* 2005 Mar-Apr; 40(2): 147-50.
- Arnst C, «Can alcoholism be treated? », *Business Week*, 11 avril 2005.
- Pierrat D, «L'alcoolisme enfin vaincu? », *Top Santé*, septembre 2005.
- Ameisen O., «Le dernier verre » *Editions Denoel* 2008.
- 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* 168 (2010): 159-62.

LE BACLOFENE et l'alcool (4)

- Rigal L , Alexandre-Dubroeuq C , de Beaurepaire R , Le Jeune C , Jaury P . « Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers », *Alcohol and alcoholism* **2012** Jul-Aug 47(4):439-42.
- De Beaurepaire R « Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients » *Frontiers in Psychiatry* **2012** (3) 103 7p.
- Gache P, de Beaurepaire R, Jaury P, Jousseau B, Rapp A, de la Selle P. « Prescribing Guide for Baclofen in the Treatment of Alcoholism for use by Physicians » . *British Journal of Medicine & Medical Research*. **2013** 4(5): 1164-74.

Le présent et ...l'avenir

- mars 2014 la RTU

<https://www.rtubaclofene.org>

- Alpadir et Bacloville.

LE BACLOFENE et les effets indésirables

- Smith C.R.*et al.*, «High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis ». *Neurology*, 1991 Nov;41(11):1829-31.
- 270 mg/jour pendant 3 ans sans effet secondaire majeur.

**TOLÉRANCE DU BACLOFÈNE
PRESCRIT À HAUTES DOSES:
ÉTUDE SUR 146 PATIENTS
SUIVIS PENDANT UN AN EN
AMBULATOIRE POUR DES
PROBLÈMES D'ALCOOL.**

Thèse Léa Legay Hoang
pour le diplôme d'état de docteur en médecine

septembre 2013

05/06/2014

Méthode

- ⊙ Etude d'observation rétrospective.
- ⊙ patients non-sevrés, à haut risque (selon OMS) en ambulatoire par 1 médecin généraliste addictologue.
- ⊙ Fiche de consentement éclairé signée.
- ⊙ Exclusion: patients mineurs, femmes enceintes.
- ⊙ Augmentation progressive de la posologie (jusqu'à 300-400mg/j).

Résultats: participation

Patients chez qui le baclofène a été initié : 146.

Perdus de vue : 30.

Taux de participation : 79,5 %

Résultats : description de la population (n=116)

		% ou moyenne +/- écart-type
Sexe masculin		59 %
Age (ans)		45 +/- 11
Consommation initiale (g/j d'alcool)		176 +/- 100
Dépendance (DSM-IV)		75 %
Autres Addictions	Tabagisme	86 %
	Cannabis	43 %
	Cocaïne	24 %
	Héroïne	19 %
ATCD Psychiatriques	Dépression	61 %
	Psychose	7 %
	Anxiété	86 %
Traitement en cours	Anxiolytiques	64 %
	Hypnotiques	42 %
	Antidépresseur	39 %
	Neuroleptiques	12 %
	Thymorégulateurs	3 %
	Non psychiatriques	39 %

Résultats : description de la population (n=116)

	% ou moyenne +/- écart-type
Dose maximale (mg/j de baclofène)	159 +/- 86
Situation professionnelle	
Travail	60 %
Chômage	12 %
Arrêt, invalidité	13 %
Retraités	10 %
Autres inactifs	5 %
Logement indépendant	85 %
Enfant au domicile	34 %
En couple	53 %
Consommation à faible risque à 1 an	72 % (57 % // total)

Résultats : EI les plus fréquents

	% (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 %

Résultats : EI : ce qui a été fait

	% (n)	Permanents	Arrêt	Limitation augmentation posologie	Aucune	Ttt symptomatiq
Somnolence	45 % (52)	49 %	10 %	42 %	4 %	44 %
Coup de barre	29 % (30)	40 %	7 %	43 %	7 %	43 %
Fatigue	23 % (27)	57 %	15 %	41 %	3 %	41 %
Insomnie	20% (23)	52 %	4 %	39 %	52 %	4 %
Vertige	20% (23)	35 %	26 %	4 %	13 %	57 %
Céphalées	13 % (15)	33 %	13 %	0 %	27 %	60 %
Mémoire	12 % (14)	64 %	36 %	43 %	7 %	14 %
Tb concentration	11 % (13)	46 %	23 %	54 %	8 %	15 %
Excitation	11 % (13)	53 %	0 %	8 %	0 %	92 %
Augm. libido	10 % (11)	55 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Transpiration	10 % (11)	91 %	9 %	9 %	9 %	73 %
Nausée	10 % (11)	55 %	36 %	37 %	0 %	27 %

Rapport du comité technique de pharmacovigilance d'avril 2013 (1)

- Les nouveaux signaux (1):
 - troubles sensitifs et sensoriels.
 - rétrécissement du champ visuel.
 - décompensation maniaque.**
 - abus-dépendance.

Rapport du comité technique de pharmacovigilance d'avril 2013 (2)

- Syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire (= DT alcoolique).
- Troubles anxieux paradoxaux.
- Xérostomie.
- Sudation excessive.
- **Allongement du QT.**

Rapport du comité technique de pharmacovigilance d'avril 2013 (3)

- Prise de poids / perte de poids.
- **SAS.**
- Syndrome œdémateux.
- AVP.

- **Hypertriglycémie.** (Clarisse H, Imbert B, Belzeaux R, Jaquet I, Lancon C, Simon N, « Baclofen and **risperidone** association increases dramatically triglycerides level », *Alcohol Alcohol*, vol. 48, n° 4, **2013**, p. 515-6).

Et pour les médecins/les pharmaciens/les soignants/les patients:

- Il faut se former, se faire aider:

- Forum patients:

<http://www.baclofene.org>

- Forum AUBES patients:

<http://www.baclofene.fr>

- Forum AUBES médecins:

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

- Et le RESAB (agréé FAF et OGDPC):

<http://www.resab.fr>

Et pour terminer je dirai

- ⦿ un grand merci à Olivier Ameisen (†) qui nous a montré le chemin,
- ⦿ à tous nos patients anonymes qui nous ont aidé...pour que nous puissions les prendre en charge de manière beaucoup plus efficace ...
- ⦿ aux pharmaciens qui nous ont suivi...
- ⦿ et à vous de votre présence et écoute.

⊙ Forum patients:

<http://www.baclofene.org>

⊙ Forum AUBES patients:

<http://www.baclofene.fr>

⊙ Forum AUBES médecins:

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

⊙ Et le RESAB (agréé FAF et OGDPC):

<http://www.resab.fr>