

# Quelles attentes peut-on avoir aujourd'hui de la pharmacothérapie des troubles liés à l'usage d'alcool ?

| 24 févr. 2015 | par Jean Adès | caducee.net



*Ce texte sera présenté le mardi 24 février à l'académie de Médecine*

## Résumé

Au cours des dernières années, de nombreuses molécules ont été proposées dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool. A côté de médicaments déjà classiques, tel l'acamprosate ou la naltrexone, de nouvelles molécules (nalméfène, GHB, baclofène) sont proposées, soit comme traitement de substitution de l'alcool, indiquées quand une abstinence totale est proposée au patient, soit comme réducteur du « craving » facilitant le retour à une consommation contrôlée ou le maintien d'une abstinence déjà obtenue. Certains de ces produits, déjà largement utilisés à l'étranger, attendent d'être commercialisés en France (nalmefene, GHB) ou, comme le baclofène peuvent désormais être prescrits sous couvert d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation. Malgré l'engouement très médiatisé pour le baclofène, dont les effets en fonction des doses seront précisés par les résultats de deux études contrôlées en cours, les médicaments ne sont qu'un des éléments de la prise en charge du trouble complexe bio-psycho-social qu'est l'alcoololo-dépendance. Diverses formes de psychothérapies demeurent indispensables dont les médicaments proposés peuvent être un appoint utile.

## Introduction

De nombreuses molécules commercialisées, en attente d'Autorisation de Mise sur le Marché, ou en développement sont proposées dans le traitement des conduites alcooliques. Quels espoirs peut-on mettre dans ces traitements ? Comment les prescrire ? Y-a-t-il, comme le proclament certains media, et quelques praticiens, une « révolution » dans le traitement de l'alcoolisme, liée notamment à l'usage de baclofène ?

Deux points sont à souligner en introduction : - Si la gravité potentielle de l'usage régulier excessif d'alcool est indiscutable, à peine un tiers des patients, selon l'étude épidémiologique Nord-Américaine NESARC bénéficie d'un traitement, et seuls 10 % d'entre eux reçoivent un traitement médicamenteux (1). Ces chiffres regrettablement bas, relativisent l'engouement pour le baclofène dont la perception, en cas de résultats positifs des études contrôlées en cours, ne concernera qu'un faible nombre de patients, à moins que son usage ne favorise des demandes accrues de soins.

- Les stratégies de soins, par ailleurs, ont évolué au cours de la dernière décennie. Au dogme d'une abstinence totale d'alcool, considérée comme le seul objectif possible en cas de dépendance, s'adjoint aujourd'hui la perspective souvent proposées aux patients du retour à une « consommation contrôlée ».

La définition de l'objectif, qui tient compte du choix du patient, abstinence ou consommation contrôlée, influence le choix des molécules essentiellement prescrites. Ainsi peut-on différencier des traitements pharmacologiques substitutifs de la consommation excessive d'alcool, lorsqu'une abstinence totale est recherchée, et des traitements représentant une aide à la réduction de la consommation, agissant notamment sur le « craving ». C'est ce plan que nous suivons dans cette communication, afin de clarifier les motifs de choix des produits proposés.

### Les traitements de substitution

\* Répertoriés sous ce terme par J. Chick et D. Nutt (2), ces produits agissent sur la neurotransmission Gabaergique et les récepteurs GABAA et GABAB. L'alcool éthylique est lui-même un agoniste indirect des récepteurs GABAA (3, 4) et peut-être des récepteurs GABAB, action qui rend compte partiellement de ses effets sédatifs, anxiolytiques, amnésiants et désinhibiteurs. Selon les mêmes auteurs (1), certaines molécules ont pour effet de se substituer à l'alcool au niveau des récepteurs GABA, et ambitionnent donc d'agir cliniquement, à l'image de la méthadone dans l'héroïnomanie, comme des substituts de l'alcool facilitant l'abstinence.

\* Quels produits ?

Certaines molécules, agissant sur les récepteurs cérébraux GABAA, ne peuvent cependant pas être prescrites comme traitements de substitution dans l'alcoolodépendance. Les Benzodiazépines (BZD), produits recommandés dans le traitement substitutif du sevrage d'alcool, ont un effet très variable à long terme sur l'appétence (5). Certaines études montrent que des doses modérées de lorazépam (15 mg/jour) diminuent les envies d'alcool associées aux stimuli anxiogènes (6). Une autre étude démontre, à l'inverse, que le risque de rechute de patients abstinents traités par lorazépam est trois fois supérieur à celui de patients traités par carbamazépine (7). L'usage des BZD comme traitement prolongé de l'alcoolodépendance, au décours du sevrage, est peu pratiqué et peu recommandé, du fait notamment des risques majorés de dépendance à ces produits chez les alcooliques.

Le clométhiazole, agoniste des récepteurs GABAA, est utilisé pour ses effets sédatifs et antiépileptiques, par voie veineuse. Son usage dans le traitement du sevrage a été largement supplanté par celui des benzodiazépines, plus efficaces. Il a été quelque temps prescrit comme traitement de substitution, susceptible d'éviter les rechutes. L'obsolescence de cet usage, dans cette indication, est liée au développement rapide d'une tolérance qui permettait au patient de reboire et au risque grave lié aux overdoses (cas de détresse respiratoire fatals) (2).

L'oxybate de sodium, ou GHB (acide Gamma Hydroxy Butyrique)

Synthétisé il y a plus de quarante ans, l'oxybate de sodium est un composé proche du GABA. Il est commercialisé dans de nombreux pays comme traitement de la narcolepsie-cataplexie. Plusieurs

études ouvertes (8, 9) ont établi ses effets positifs sur l'obtention et le maintien de l'abstinence d'alcool. Deux études (10, 11) ont comparé l'oxybate de sodium à la naltrexone et l'association des deux produits : l'association s'est avérée plus efficace dans la réduction du craving et le nombre de jour d'abstinence, le GHB seul ayant entraîné chez deux patients une appétence pour ce produit.

Là est bien le problème : le GHB est une « drogue dure » et, à la suite d'accidents mal explicités, fut baptisé « drogue du violeur ».

Il n'empêche. Le GHB est commercialisé depuis plus de dix ans en Autriche et en Italie, comme traitement adjuvant de l'alcoolodépendance. Une vaste étude contrôlée est en cours, en France, dont les résultats ne sont pas connus pour l'instant. Compte tenu de son potentiel addictogène élevé, ce produit, s'il obtient une AMM, ne serait probablement délivré que sur ordonnance sécurisée.

### Le baclofène

Agoniste des récepteurs GABAB, le baclofène a démontré ses effets antispastiques, dans le traitement de maladies neurologiques comme la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique.

Les premières utilisations de ce produit dans l'alcoolisme sont relativement anciennes, dues à Addolarato et al, en 2000 (12) et à Flannery et al, en 2004 (13). Etudes pionnières, elles portent sur de petits nombre de patients. Sept patients, cependant, dans la première étude, sont restés abstinents quatre semaines, rapportant une diminution de leur envie d'alcool qui a frappé les observateurs. Dans la seconde étude, sur douze patients, peu motivés par un sevrage, la prescription de baclofène à doses modérées, pendant douze semaines, a entraîné chez six d'entre eux une réduction notable des jours de consommation, du nombre de verres les jours de consommations, et du nombre de jours de consommation massive.

Plusieurs études contrôlées ont confirmé ces impressions initiales. Addolarato publiait en 2007, dans le Lancet, une étude portant sur 84 patients traités pendant douze semaines par baclofène (30 mg/jour) versus placebo. L'efficacité du baclofène s'est avérée positive, de façon significative, sur l'installation et le maintien de l'abstinence totale chez des sujets alcoolodépendants.

Une étude négative, en 2009, semblait infirmer ces résultats mais elle s'adressait à des patients recrutés pour un sevrage et souhaitant plus un retour à une consommation contrôlée qu'une abstinence totale (15).

L'histoire du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance a pris un tour particulier, en France, avec la publication en octobre 2008 d'un livre d'O. Ameisen, destiné au grand public, « Le dernier verre » (16). Ce médecin, lui-même gravement dépendant de l'alcool, y raconte sa « guérison » définitive, et notamment la disparition totale de toute envie de consommer de l'alcool. Ameisen s'est autoprescrit -alors qu'aucune étude antérieure ne l'avait envisagé- des doses élevées de baclofène, jusqu'à 160 mg/jour. Ce témoignage, largement médiatisé, a suscité plusieurs publications (17, 18, 19) dont celle d'O. Ameisen lui-même, études ouvertes montrant l'efficacité du baclofène à fortes doses dans la suppression totale du « craving », l'obtention de l'abstinence et la prévention des rechutes. Dans deux de ces publications, des doses élevées de baclofène sont prescrites, de 100 à 120 mg/jour, avec même une augmentation des doses de 140 à 100 mg/jour jusqu'à une prise à 270 mg/jour dans les périodes de stress.

La médiatisation, en France, du baclofène et de ses « effets miracles » sur l'alcoolisme, a pris la forme, sous l'impulsion d'Ameisen lui-même, d'une véritable « croisade ». Un courant

d'addictologues et de psychiatres n'a cessé d'affirmer son enthousiasme pour les effets de ce produit et des associations militantes, constituées de « patients guéris » ont relayé cette pression sur les pouvoirs publics. Il est exceptionnel, en médecine, que de tels « lobbies », quel que soit le bien fondé de leur revendication, fassent pression, sur le ministère et l'ANSM notamment, pour obtenir une AMM pour le naclofène dans l'indication de l'alcool-dépendance.

Parmi les études ouvertes publiées, il nous semble intéressant de citer celle de R. De Beurepaire (20), l'un des partisans convaincus de l'intérêt majeur du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme. Cette étude observationnelle de cent patients alcool-dépendants, résistant aux traitements habituels, évalue la consommation d'alcool et le « craving » avant traitement, et à 3, 6, 12 et 24 mois. Les résultats sont positifs et même spectaculaires : à 3 mois, 84 % des patients, tous considérés comme « à haut risque » au début de l'étude, présentaient un risque modéré ou bas à 3 mois, et 62 % encore à deux ans. L'auteur de l'étude considère comme « remarquable » le maintien de cette amélioration (baisse du ressenti de « craving », baisse de la consommation moyenne d'alcool) sur deux ans, pour des doses moyennes élevées de baclofène (147 mg/jour). Plus de 90 % des patients déclarent avoir ressenti les effets « anticraving » du produit. Les limites de la prescription sont liées, chez certains patients à l'impossibilité d'atteindre les doses maximales du fait d'effets secondaires gênants, et notamment les effets sédatifs.

Les effets latéraux gênants du baclofène prescrit à doses élevées sont fréquents. Selon J. Chick et D. Nutt (2), le baclofène à fortes doses augmente, s'il est consommé avec de l'alcool, les effets sédatifs de ce dernier. Le baclofène seul peut être responsable d'effets sédatifs importants, dose-dépendant, susceptibles de retentir gravement sur le fonctionnement quotidien.

Situation actuelle et perspectives.

La prescription du baclofène, en France, comme traitement de substitution de la dépendance à l'alcool et comme traitement « anticraving », n'a cessé de croître depuis 2006, prescription hors AMM jusqu'en mars 2014. Compte tenu de la fréquence croissante de cette pratique (100 000 prescriptions en France en 2013), et des données de pharmacovigilance (sédation et risques de coma à fortes doses, syndrome de sevrage spécifique du baclofène, risques de convulsions en cas de réalcoolisation brutale...), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a mis en place, en mars 2014, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Cette mesure permet une prescription hors AMM règlementée.

La RTU implique, pour le médecin :

l'inscription sur un site internet de prescription : [baclofenrtu.org](http://baclofenrtu.org),  
respecter les indications, échec préalable des traitements autorisés pour maintien d'abstinence ou réduction de consommations, information orale et remise de la note d'information sur la nature hors AMM du Baclofène,  
respecter les contre-indications,  
enregistrer les patients sur le site,  
remettre au patient une attestation mensuelle stipulant notamment les effets secondaires potentiels  
entretien mensuel direct ou téléphonique tous les 15 jours en période de titration, puis tous les mois, notifié sur le site de la RTU,  
Nécessité, pour une posologie <sup>3</sup> 120 mg/jour d'un deuxième avis médical <sup>3</sup> 180 mg/j, nécessité d'un avis collégial en CSAPA, Service d'Addictologie ou Centre Hospitalier  
300 mg/j est la posologie maximale autorisée dans le cadre de la RTU.

L'obtention, en France, d'une AMM du baclofène dans l'indication du traitement de l'alcool-

dépendance pourrait être soumise, entre autres, aux résultats de deux études contrôlées contre placebo, dont les résultats seront accessibles à la fin de 2014. Très récemment (6 juin 2014), et allant dans ce sens, une décision de remboursement par la Sécurité Sociale du baclofène prescrit dans le cadre de la RTU a été prise.

### Les traitements réducteurs de la consommation d'alcool et favorisant le maintien de l'abstinence

Ces produits, plus que les traitements de substitution, s'inscrivent dans les stratégies de soins dont l'objectif est la réduction de la consommation d'alcool, « consommation contrôlée », même si l'abstinence totale peut être obtenue, sous l'effet de diverses méthodes psychothérapeutiques, après une période de réduction des quantités consommées.

L'acamprosate, commercialisé en France depuis de nombreuses années, est très largement prescrit par les addictologues. Son action pharmacologique, mixte, implique une stimulation GABAergique et un effet antagoniste d'acides aminés excitateurs, tels le glutamate. L'AMM de ce produit indique « le maintien de l'abstinence chez des patients alcoolo-dépendants ». L'acamprosate, en fait, est plus prescrit pour ses effets de diminution de l'appétence pour l'alcool, du « craving » et complément des méthodes essentielles de prise en charge psychosociale. De nombreux travaux confirment, dans de larges études contrôlées contre placebo, l'efficacité significative de l'acamprosate dans le maintien de l'abstinence (21, 22).

La naltrexone, antagoniste des récepteurs opiacés, est commercialisée en France et dans le monde depuis plusieurs années. Plusieurs travaux, des études contrôlées, montrent l'efficacité de la naltrexone, comparée au placebo, et associée ou non à des thérapies cognitivo-comportementales, dans le maintien de l'abstinence chez des sujets préalablement sevrés (23, 24, 25). Une récente méta-analyse, de mai 2014, incluant plus de 120 études, ne montre aucune différence entre acamprosate et naltrexone, tant en ce qui concerne leurs effets positifs sur la réduction de la consommation d'alcool que sur le retour, chez un patient abstinente, à une consommation modérée ou massive (26).

Le nalméfène est un composé récent, qui a obtenu l'AMM en 2014 dans l'indication particulière d'une réduction de la consommation d'alcool (« consommation contrôlée ») chez des patients adultes présentant une dépendance à l'alcool avec consommation à risque élevé. Il devrait être très prochainement commercialisé en France. Le nalméfène est un modulateur des systèmes opioïdes agissant sur les récepteurs  $\mu$ ,  $d$ , et  $k$ .

Plusieurs études publiées du nalméfène contre placebo montrent l'efficacité de ce produit sur la réduction du nombre de jours de consommation d'alcool, et sur la réduction, après un an, de la consommation totale d'alcool (27, 28, 29). L'action du Nalméfène est ainsi clairement orientée vers la réduction de la consommation, donc l'obtention d'une consommation contrôlée, et non vers l'obtention ou le maintien d'une abstinence totale d'alcool.

### Conclusions

La pharmacothérapie est l'un des éléments de la prise en charge des Troubles liés à l'Usage d'Alcool, qui doit s'intégrer dans une stratégie multidisciplinaire où les traitements psychologiques ont une place essentielle : psychothérapies individuelles motivationnelles, thérapies de groupe, thérapies familiales, psychothérapies cognitives et comportementales.

Certains médicaments (acamprosate, naltrexone, nalméfène) ont un rôle « anticraving », diminuant l'appétence pour l'alcool. Ils peuvent être prescrits quel que soit l'objectif thérapeutique envisagé avec le patient (abstinence totale ou consommation contrôlée) mais sont plus utilisés, en association avec la prise en charge psychosociale, pour faciliter le retour du patient à une consommation

contrôlée d'alcool. Ils peuvent faciliter le maintien du sevrage total lorsque celui-ci est obtenu, mais n'ont pas d'effets de « substitution » à l'alcool.

D'autres produits s'offrent, chez l'alcoololo-dépendant, comme des traitements de substitution, du fait de leurs actions sur les récepteurs GABAergiques, analogues à celles de l'alcool éthylique. Il s'agit moins des benzodiazépines et de l'hémineurine, abandonnés dans cette indication, que du GHB et du Baclofène, dont nous avons envisagé les limites médicales et légales d'emploi.

Le praticien, sur un plan pratique, a ainsi le choix chez l'alcoololo-dépendant, entre une prescription classique à effet « anticraving », acamprosate ou naltrexone, ou celle de nouveaux produits, nalméfène dans le but d'une réduction de la consommation, GHB lorsqu'il sera accessible, et baclofène dont la prescription, actuellement réglementée par une RTU, n'est possible qu'en cas « d'échec préalable des traitements autorisés pour maintien de l'abstinence ou réduction de la consommation ». L'enthousiasme suscité par ce produit, soutenu par des études de cas spectaculaires et un véritable « lobby » de patients, sera ou non tempéré par les résultats des deux études contrôlées françaises en cours.

## Références

[1] Hasin DS, Stinton FS, Ogburn E, Grand BF. Prevalence, correlates disability and comorbidity of DSM IV alcohol abuse and dependence in the United States, results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(7):830-842.

[2] Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism : time for a reappraisal ? J of Psychopharmacology. 2011;0(0):1-8.

[3] Korbi ER. Role of GABAA receptors in the actions of alcohol and in alcoholism. Alcohol Alcoholism. 1994;29:115-129.

[4] Nutt D. Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. Br J Psychiatry. 1999;175:114-119.

[5] Poulos CX, Zack M. Low dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. Behav Pharmacology. 2004;15:503-512.

[6] Zack M, Poulos CX, Woodford TM. Diazepam dose-dependently increases or decreases implicit priming of alcohol association in problem drinkers. Alcohol Alcoholism. 2006;41:604-610.

[7] Malcolm R, Myrick A, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballanger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial J Gen Intern Med. 2002;17:349-355.

[8] Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence : a double-blind study. Alcohol Clin Exp Res. 1992;16:673-676.

[9] Addolorato G, Cibirin M, Caprista E, Beghè F, Gessa GL, Stefanini GF et al. Maintaining abstinence from alcohol with gamma-hydroxybutyric acid. Lancet. 1998;351:38.

[10] Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, Domenicali M, Greco G, del RE et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence : an open randomized comparative study. Drug Alcohol Depend. 1998;70:85-91.

- [11] Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, Francini S, Vignoli T, Lorenzini F et al. Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol : an open randomized comparative study. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2007;17:781-789.
- [12] Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : II. Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:67-71.
- [13] Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M et al. Baclofen for alcohol dependence : a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:1517-1523.
- [14] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomized, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1915-1922.
- [15] Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36:S15-S25.
- [16] Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris : Denoël. 2008.
- [17] 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;40:147-150.
- [18] Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:158-160.
- [19] Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient : a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:319-320.
- [20] Beaufrepaire (de) R. Suppression of alcohol dependence using baclofen : a 2 year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012 Dec. 3;3:103.
- [21] Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicenter Acamprosate Study (UKMAS) : a 6 month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):176-187.
- [22] Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion L, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependant patients : a 90 days placebo controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:73-77.
- [23] Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive interventional behavioural therapy for the treatment of outpatient alcoholics : results of a placebo controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1758-1764.
- [24] Baldin J, Berglind M, Bord S et al. A 6-month controlled naltrexone study : combined effect with cognitive behavioural therapy in outpatient treatment of alcohol-dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(7):1142-1149.
- [25] Guardia J, Caso C, Arias F et al. A double blind placebo controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependance disorder : results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(9):1381-1387.

[26] Jonas D, Halle R, Feltner C, Babaskev G, Thomas K, Wines R, Kim MH, Shohenen E, Gass E, Rowe C, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with Alcohol Use Disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis. *Jama*. May 2014;vol.311,n°18:1889-1900.

[27] Mann K, Bladström A, Torup L et al. Extending the treatment options in alcohol-dependence : a randomized controlled study of as needed nalmefene. *Biol Psychiatry*. 2013;73:706-713.

[28] Van den Brink W, Aubin HJ, Bladström et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol dependent patients with a least a high drinking risk level : results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6 month studies. *Alcohol Alcohol*. 2013;48:570-578.

[29] Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A and for the SENSE study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence : a 1 year randomized controlled study. *J Psychopharmacol*. Mars 2014, published on-line.

<http://www.caducee.net/actualite-medicale/12809/quelles-attentes-peut-on-avoir-aujourd-hui-de-la-pharmacotherapie-des-troubles-lies-a-l-usage-d-alcool.html>