

# Nouveaux médicaments pour un nouveau concept : la réduction de la consommation d'alcool

par le Dr Thomas ORBAN\*



\* Médecin généraliste  
Alcoologue  
1180 Uccle  
[thomas.orban@ssmg.be](mailto:thomas.orban@ssmg.be)

**La consommation problématique d'alcool toucherait 900 000 belges de plus de 15 ans. La Belgique détient le triste record des conduites les plus à risque concernant l'alcool, tant celui-ci y est banalisé et facilement accessible. L'abstinence a été longtemps le seul objectif thérapeutique proposé aux patients dépendants. La réduction de la consommation d'alcool s'affirme de plus en plus comme un objectif valable chez certains patients. Pourquoi ce nouvel objectif ? Quels sont ces patients et comment les prendre en charge, avec quels médicaments ?**

## ABSTRACT

The DSM V highlights the changing concepts in alcoholism. New care goals, such as reducing consumption, and new treatments provide tools for an effective management by the GP.

Keywords :  
alcoholism, nalmefene,  
baclofen, reduction of  
alcohol consumption.

## RÉSUMÉ

L'arrivée du DSM V souligne l'évolution des concepts en alcoologie. Les nouveaux objectifs de soins, comme la réduction de consommation, et les nouveaux traitements apportent aux généralistes des outils pour une prise en charge efficace.

Mots-clés : alcoolo-dépendance, nalméfène, baclofène, réduction de la consommation d'alcool.

## Prétest

- |  | Vrai                     | Faux                     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Désormais, l'évaluation et le suivi du patient alcoolo-dépendant intègre le comportement de « craving ».      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Le nalméfène partage le mode d'action du baclofène, tout en présentant moins de risques d'effets secondaires. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. L'utilisation du baclofène et du nalméfène dans l'alcoolo-dépendance sont d'ores et déjà clairement balisées. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

[Réponses page 31.](#)

## Évolution des concepts en alcoologie

### De l'alcoolisme au trouble de l'usage d'alcool

C'est le suédois Magnus Huss qui, en 1849, utilisa le premier le terme « alcoolisme », « alcoholismus chronicus ». Très rapidement, une distinction sera effectuée entre la consommation excessive (l'abus) d'alcool et l'incapacité de s'abstenir ou perte de contrôle (la dépendance). Cette vision est binaire, et catégorielle : on est dépendant ou on ne l'est pas. Elle a résisté jusqu'au DSM IV pour finalement disparaître avec le DSM V, tout récemment. Celui-ci ne parle plus d'alcoolo-dépendance ou d'abus mais bien de *troubles de l'usage d'alcool* qui peuvent présenter des degrés de sévérité différents (léger, modéré et sévère) en fonction du nombre de critères diagnostics présents. Cette vision dimensionnelle des problèmes d'alcool (plusieurs niveaux de sévérité) oblige à réfléchir aux objectifs thérapeutiques que l'on propose aux patients. On ne peut donc plus se permettre de conseiller un seul objectif thérapeutique, l'abstinence, en fonction de la présence, ou non, de dépendance. Mais il faut ouvrir le panel des options thérapeutiques suite au changement de mode diagnostique (dimensionnel dans le DSM V versus catégoriel dans le DSM IV).





Trouble lié à l'usage d'alcool			
critères	DSM-IV dépendance	DSM-IV abus	DSM5 Trouble lié à l'usage d'alcool
Désir persistant	X		X
Perte de contrôle	X		X
Temps passé	X		X
Tolérance	X		X
Syndrome de sevrage	X		X
Abandon des activités	X		X
Poursuite malgré les conséquences physiques et psychologiques	X		X
Incapacité à remplir obligations majeures		X	X
Situations dangereuses		X	X
Problèmes judiciaires		X	
Utilisation répétée malgré les problèmes sociaux		X	X
Craving			X

Tableau 1 : troubles liés à l'usage d'alcool, selon les définitions successives du DSM.

## Du défaut de caractère à la maladie du cerveau

Si Huss parle d'alcoolisme en 1849, Thomas Trotter (Grande-Bretagne) parle d'ivrognerie en 1804 : les débuts décrivent la pathologie soit par des *défauts de caractères*, soit par un problème d'ordre social. Cette atteinte à l'ordre social était caractérisée par des accidents, des crimes et des délits mais aussi par des comportements immoraux et des troubles au travail et dans la famille. Cette vision des choses a donné naissance à la prohibition.

Les concepts ont évolué vers la notion de *maladie* (recherche du produit, perte de contrôle, rechutes), puis vers la notion de *troubles de l'apprentissage* et enfin vers celle de « *maladie du cerveau* », utilisée aujourd'hui. Cette dernière comporte des atteintes neurocognitives (fonctions exécutives perturbées, trouble de l'inhibition de l'action) et des caractéristiques telles que l'augmentation de la valeur motivationnelle de l'alcool (il est perçu comme encore plus attrayant). Par ailleurs, on a également démontré que divers neurotransmetteurs interviennent dans la modulation des effets de l'alcool sur le cerveau, ceux-ci étant impliqués dans les systèmes opioïdes, dopaminergiques et GABAergiques.

## Le craving

Le craving est l'envie irrésistible de boire : il est au désir ce que l'angoisse est à la peur, c'est à dire une forme exacerbée. On distingue le *craving positif* ou *craving de récompense* (linking : on boit pour la récompense positive, le plaisir que cela amène) et le *craving négatif* ou *craving de soulagement* (wanting : c'est un craving de soulagement du mal-être présent en l'absence de boisson). Le craving ne faisait pas partie des critères diagnostiques de la dépendance du DSM IV mais il est apparu dans le DSM V. Son apparition est pertinente tant il est observé

en pratique clinique lorsqu'on interroge les patients sur ce qui les motive à consommer de l'alcool. L'intensité du craving peut se mesurer sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 (« quelle est votre degré d'envie impérieuse de boire »), permettant ainsi d'objectiver une réalité subjective qui est celle du désir d'alcool. Le craving est très utile dans le suivi des patients : son intensité pourrait être prédictive d'une rechute. Dans le cadre de la réduction de consommation, sa diminution est souvent observée en parallèle de la diminution de la consommation d'alcool, et peut être un indicateur pour adapter le traitement : un craving élevé persistant pourrait être un raison de décider de continuer à augmenter la dose du baclofène par exemple.

## De l'abstinence à la réduction

Les évolutions présentées ci-avant ont donc modifié l'alcoologie et sa pratique de terrain. En effet, il n'est plus tenable de conserver l'abstinence comme seule option thérapeutique. Les traitements ont suivi cette évolution avec l'utilisation du baclofène dans cette indication (encore non reconnue officiellement en Belgique pour cette molécule) et l'apparition du nalméfène<sup>a</sup> avec la réduction de la consommation comme indication.

En outre, cette dernière indication est efficace sur la réduction des dommages possibles liés à l'alcool et certains auteurs ont montré que le bénéfice était d'autant plus important que la consommation de départ était élevée<sup>1</sup>

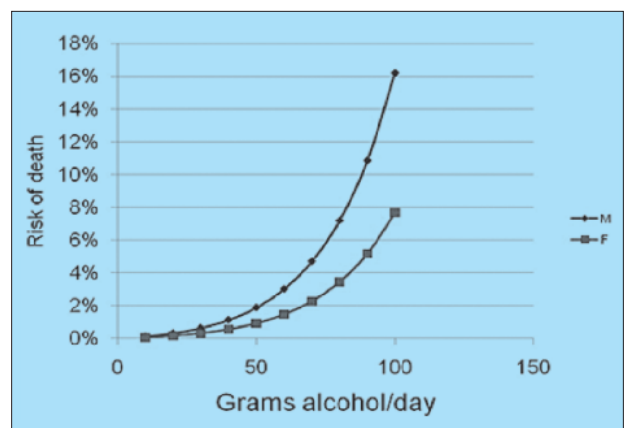


Figure 1 : niveau de risque de mortalité (décès par mort violente) en fonction de la consommation quotidienne d'alcool, pour chacun des deux sexes.

a. Selincro®



Enfin, il est important de pouvoir proposer une alternative à l'abstinence car une proportion importante des patients :

- n'imaginent pas la vie sans boire ;
- veulent éviter la stigmatisation ;
- sont ambivalents ;
- craignent le sevrage et son cortège de combat (ne pas boire, lutter contre le craving, etc.) ;
- doutent de l'efficacité de l'abstinence ;
- ont peur de perdre des amis (les « copains de comptoir »).

Les guidelines internationaux ont déjà repris ces stratégies thérapeutiques de consommation contrôlée : recommandation du National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism américain (NIAAA) en 2005 et 2008, de l'European Medicines Agency (EMA) en 2010, et du National Institute of Health and Care Excellence (NICE) en 2011.

## Nouveautés thérapeutiques

Quels sont donc les médicaments qui peuvent soutenir l'objectif de réduction de consommation ?

## Rappel neurophysiologique

L'alcool agit rapidement au niveau cérébral dans le « cycle de la récompense » comme beaucoup d'autres drogues. Le rôle de ce circuit est de favoriser les fonctions vitales. Sa sollicitation anormale, par les drogues, peut induire un déséquilibre conséquent. L'alcool augmente la libération de dopamine dans le système méso-cortico-limbique au travers de son action sur divers récepteurs (acide gamma-aminobutyrique ou GABA, glutamate, sérotonine, nicotine).

Ces récepteurs sont impliqués, avec les récepteurs opioïdes dans la modulation du système de la récompense. Ils sont une cible idéale pour de nouveaux traitements.

## Le nalméfène

### Mode d'action

Il existe trois types différents de récepteurs opioïdes cérébraux :

- les récepteurs  $\mu$ , stimulés par les beta-endorphines ;
- les récepteurs  $\delta$ , stimulés par les enképhalines ;
- les récepteurs  $\kappa$ , stimulés par les dynorphines.

Les dynorphines tempèrent le système dopaminergique (cycle de la récompense et du plaisir) via les récepteurs  $\kappa$ , alors que la stimulation des récepteurs  $\mu$  augmente l'activité dopaminergique.

La nalméfène est antagoniste  $\mu$  (bloque donc l'augmentation d'activité dopaminergique) et agoniste partiel  $\kappa$  (tempère le système dopaminergique). Il a une action moindre sur les récepteurs  $\delta$ . Le craving de récompense est lié aux récepteurs  $\mu$ , et le craving de soulagement est lié aux récepteurs  $\kappa$ . Les observations sous nalméfène ont montré une diminution du craving de récompense (antagonisme des récepteurs  $\mu$ ) et une diminution du craving de soulagement. Le nalméfène présente une absorption rapide (0,5-3 heures) et une demi-vie moyenne de 13 heures.

### Résultats des études sur le nalméfène

- **Mason 1994** : cette étude (21 patients dépendants, suivi de 12 semaines) montre une diminution du nombre de verres consommés par jours dans les deux groupes nalméfène (10 et 40 mg par jour) versus le groupe placebo.
- **Mason 1999** : cette étude (105 patients dépendants sevrés, suivi de 12 semaines, association à une thérapie cognitive et comportementale) ne montre pas de différence d'efficacité entre les deux groupes nalméfène (20 et 80 mg par jour) mais montre un taux moins importants de rechute que dans le groupe placebo.
- **Anton 2004** : cette étude (207 patients dépendants sevrés, suivi de 12 semaines, renforcement motivationnel) montre que tous les groupes (nalméfène 5, 20 ou 40 mg par jour et placebo) ont diminué leur consommation d'alcool et qu'il y a eu plus de sorties d'étude dans les groupes nalméfène, sans toutefois que ces résultats ne soient statistiquement significatifs.
- **Karhuvaara 2007** : cette étude multicentrique randomisée, contrôlée, en double-aveugle versus placebo (RCT) a concerné 403 patients suivis pendant 28 semaines et soutenus par un soutien psychosocial minimum de type BRENDA<sup>2</sup>. Elle montre une diminution de la consommation tant dans le groupe intervention que dans le groupe placebo avec une différence significative en faveur du nalméfène. Ceci concerne tant la réduction du nombre de verres consommés par semaine que le nombre de Heavy Drinking Days

### Le Modèle BRENDA

Évaluation Biopsychosociale.

Feedback au patient sur base de l'évaluation.

Compréhension empathique de la réalité du patient.

Identification des besoins par le patient et le thérapeute.

Conseils directs au patient sur la manière de répondre à ces besoins.

Évaluation de la réaction du patient aux conseils et ajustement si nécessaire.

**Tableau 2 : le programme psychosocial BRENDA a été mis au point pour accroître la compliance du patient alcoolodépendant au traitement.**



## Tableau des équivalences en verres

Il y a autant d'alcool pur, 8 à 12 g, dans tous les verres habituellement servis dans les cafés, c'est à dire une unité



un verre de vin rouge ou blanc

un verre de bière 25 cl

un whisky

un porto

un digestif

## Tableau des équivalences en bouteilles

une bouteille de vin à 12°(75 cl)	une petite bouteille de bière à 5°(25 cl)	une canette de bière à 5°(33 cl)	une canette de bière à 10°(50 cl)	une bouteille de champagne à 12°(75 cl)	une bouteille de porto à 20°(75 cl)	une bouteille de whisky à 40°(70 cl)	une bouteille de pastis à 45°(70 cl)	une bouteille de digestif à 40°(70 cl)
= 7 unités	= 1 unité	= 1,5 unité	= 4 unités	= 7 unités	= 12 unités	= 22 unités	= 25 unités	= 22 unités

Tableau 3 : équivalences entre type de consommation et quantité d'alcool (une unité d'alcool = 10 g d'alcool pur).

(HDD : > 60 g ou 6 unités d'alcool pour un homme et > 40 g ou 4 unités d'alcool pour une femme).

- **ESENSE 1 et 2** : ces études RCT concernent respectivement 604 et 718 patients dépendants selon le DSM IV suivis pendant 6 mois, qui présentaient plus de 6 HDDs sur les 4 semaines précédant le screening et qui avaient au minimum une consommation à risque modéré selon l'OMS.

### Niveaux de risque OMS de consommation d'alcool

Risque Faible	femme 1-20 g/jour homme 1-40 g/jour
Risque Moyen	femme 20-40 g/jour homme 40-60 g/jour
Risque Élevé	femme > 40 g/jour homme > 60 g/jour

Tab. 4 : niveaux de risque OMS de consommation d'alcool.

Les patients inclus étaient invités à prendre le nalméfène «à la demande», les jours où ils estimaient en avoir le plus besoin. ESENSE 1 montre une diminution significative de la consommation totale d'alcool en faveur du nalméfène par rapport au placebo. Ces 2 études montrent une diminution du nombre d'HDDs par mois et une diminution du niveau de risque de consommation. Pour ESENSE 1, la réduction est de 8 HDD/mois au 1<sup>er</sup> mois et de 12 HDD/mois au 6<sup>e</sup> mois (dans le bras placebo ces chiffres sont de -4 et -8). ESENSE 2 montre une réduction

de 12,3 HDD par mois pour 10,58 pour le placebo. Le suivi à 12 mois de l'étude **SENSE**, quant à elle, rapporte le passage de 19 HDD à 7 HDD et le passage d'une consommation de 100 g/jour à 33 g/jour.

### Critique des études et des résultats

Ces études sont encourageantes puisqu'elles montrent une diminution de la consommation d'alcool et des HDD chez des patients dépendants. C'est d'ailleurs essentiellement sur base de ESENSE 1 et 2 qu'a été octroyée l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européen pour le nalméfène.

Un point faible de ces études est le nombre de «drop-out» (patients perdus de vues)<sup>3</sup>. L'évolution fort positive de la consommation d'alcool dans le bras placebo de ces études pose question : est-il dû à un biais de sélection de patients particulièrement motivés à diminuer leur consommation ou est-il dû au support de type BRENDA ou encore à l'effet intrinsèque du placebo ? Les réponses sont difficiles à déterminer tout en constatant que les différences entre nalméfène et placebo restent significatives ! Il semble donc se confirmer que les recommandations de réduction de consommation sont applicables par exemple avec l'aide du nalméfène.

Il convient cependant de se poser la question suivante : les patients de ces études sont-ils des dépendants tels que nous pourrions les voir en pratique de médecine générale ? Une lecture attentive des *critères d'exclusions* des études ESENSE 1 et 2 montre

que les patients étudiés ne sont pas tout à fait identiques à une patientèle de médecine générale. Les critères d'exclusion sont :

- comorbidités psychiatriques ;
- personnalité antisociale ;
- risque suicidaire élevé évalué par test Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) ;
- antécédents de delirium tremens ou de crises épileptiques sur sevrage ;
- traitement pour sevrage en cours ;
- traitement antidépresseur ou antipsychotique ;
- grossesse ou allaitement.

Or, il est évident pour un généraliste qu'une part non négligeable de patients dépendants sont susceptibles de prendre un antidépresseur et/ou un antipsychotique. Des études observationnelles « dans la vraie vie » sont donc souhaitables ainsi qu'une RCT reprenant des facteurs d'inclusions plus larges permettant d'étudier une population plus proche de la réalité des soins de première ligne. La Société scientifique de médecine générale (SSMG) a d'ores et déjà entamé l'étude observationnelle NUAGE (Nalméfène Use for Alcoholism in General Practice) avec les investigateurs de la cellule alcool.

### Mode d'emploi

Le nalméfène existe en Belgique sous la forme de comprimés à 18 mg. La posologie est de 18 mg par jour, soit un comprimé à prendre « à la demande » quand le patient pense qu'il en aura le plus besoin. Il est remboursé en Cf depuis avril 2014 sous certaines conditions, à soumettre au médecin conseil.

### Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans les essais avec le nalméfène sont : insomnies, sensations vertigineuses, nausées, confusion et céphalées<sup>3</sup>. Si l'association alcool-nalméfène est autorisée, on ne connaît par contre pas les conséquences de la prise du médicament avec de grandes quantités d'alcool.

## Le baclofène

### Mode d'action

Le baclofène<sup>b</sup> est un agoniste des récepteurs GABA-b avec action inhibitrice. Il a été mis sur le marché en 1974 dans l'indication de contracture et spasticité musculaire à une dose de 30 à 75 mg/j. Le GABA inhibe l'activité tonique dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens (cycle de la récompense). L'action sur le récepteur GABA-b a différentes conséquences :

- un effet spasmolytique ;
- un effet anxiolytique ;
- un effet addictolytique probable (effet anticraving).

b. Lioresal®

### Modalités d'utilisation et de remboursement du nalméfène

Prise à la demande pour anticiper une consommation importante.

Remboursé en Cf sur les critères suivants :

- patient > 18 ans ;
- dépendance (3 critères DSM IV)\* au cours des 12 derniers mois ;
- consommation à haut risque selon l'OMS (> 60 g/jour pour un homme et > 40 g par jour pour une femme) lors de la première consultation et lors de la seconde consultation qui doit être espacée d'au moins 15 jours ;
- absence de nécessité d'un sevrage immédiat.

Engagement à fournir au patient un soutien psychosocial minimum. Par exemple, un soutien de type BRENDA.

\* Critères DSM IV

- désir persistant
- perte de contrôle
- temps passé à récupérer des effets de l'alcool
- tolérance
- syndrome de sevrage
- abandon des activités
- poursuite malgré les conséquences psychiques et psychologiques

Coût 14 comprimés : 14,70 € ticket modérateur ordinaire  
9,70 € ticket modérateur statut Omnia  
58,12 € prix public

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

Tableau 5 : modalités d'utilisation et de remboursement du nalméfène.





## Résultats des études sur le baclofène

- **Krupitsky 1993<sup>4</sup>** : cette étude concerne 90 patients alcoolo-dépendants ayant des comorbidités psychiatriques. Elle comporte 4 bras : placebo, diazepam<sup>c</sup>, baclofène et amitryptiline<sup>d</sup>. Les résultats montrent une supériorité du baclofène sur le placebo quant aux désordres affectifs alors qu'il est équivalent au diazepam et à l'amitryptiline.
- **Addolorato 2002<sup>5</sup>** : cette RCT concerne 39 patients suivis pendant 4 semaines. Le baclofène s'y montre supérieur au placebo en ce qui concerne le nombre de jours d'abstinence et la consommation totale d'alcool.
- **Garbutt 2010<sup>6</sup>** : cette RCT concerne 80 sujets. On y compare le placebo à 30 mg de baclofène pendant 12 semaines de traitement, associés à un support psychologique minimum de type BRENDA. Les résultats ne montrent pas de différences en ce qui concerne le « primary end-point », à savoir le nombre de HDD.
- **Rigal et de Beaufreire 2012<sup>7</sup>** : cette étude observationnelle rétrospective et ouverte a inclus 181 patients pour finalement en étudier 132, quant à leur consommation d'alcool sur 12 mois. À un an, 78 patients (43% en « intention de traiter » ou ITT, 59% en « per protocole » ou PP) étaient abstinentes, et 28 patients (15% en ITT et 21% en PP) étaient passés à une consommation à faible risque OMS. Un an après le début du traitement, 83% des patients poursuivaient celui-ci. La dose maximale était de  $145 \pm 75$  mg/jour. Les effets secondaires ont concernés 86% des patients.

c. Valium<sup>®</sup>

d. Redomex<sup>®</sup>

- **de Beaufreire 2012<sup>8</sup>** : cet auteur a poursuivi l'étude précédente avec ses propres patients et les a suivi sur 2 ans. Cette étude concerne 100 patients avec un traitement à « haute dose » de baclofène, c'est à dire en augmentant les doses jusqu'à obtenir l'effet désiré (abstinence ou réduction). C'est une étude observationnelle, ouverte, non contrôlée. L'effet est mesuré sur le niveau de risque de consommation OMS, tous les patients avaient une consommation à « haut risque » au départ. Au terme du suivi, 62% des patients étaient à « moyen ou bas risque », alors que 63% l'étaient à un an de suivi. La dose moyenne de baclofène était de 147 mg/jour.

## Critique des études et des résultats

Les études présentées ici montrent des résultats discordants mais très intéressants. La plupart des RCT disponibles concernent un trop petit nombre de patients, suivis sur une période plutôt courte. Les études ouvertes observationnelles sont encourageantes même si la plupart concernent des patients demandeurs du médicament et donc très motivés<sup>9</sup>. Cependant, la durée des études observationnelles est rarement retrouvée pour d'autres médicaments éprouvés (et qui ont une AMM) dans le traitement de l'alcoolisme. Les résultats obtenus avec des doses croissantes de baclofène sont prometteurs en terme de changement de risque (haut risque versus bas risque). De plus, ils concernent des patients ayant le plus souvent échoué avec d'autres prises en charge. La Revue Prescrire conclut très justement que « l'efficacité du baclofène chez certains patients alcoolo-dépendants apparaît vraisemblable pour les aider à modérer leur consommation »<sup>9</sup>.

Il est nécessaire que des RCT bien construites soient menées pour compléter les informations dont nous

### Caractéristiques respectives des études en intention de traiter et des études per protocole

#### Intention de traiter

Analyse de la totalité des patients dans le groupe où ils furent randomisés

- quelle que soit leur observance au traitement alloué ;
- quel que soit le traitement réellement reçu ;
- qu'il y ait eu, ou non, retrait du patient de l'étude ou déviation par rapport au protocole initial.

#### Per protocole

Analyse des seuls patients qui ont été traités en pleine conformité avec le protocole. Les inclusions à tort, les patients non observants et les patients traités avec le traitement de l'autre groupe sont exclus de l'analyse.

*Une analyse **Per Protocol** ignore une partie de la population, à savoir celle pour laquelle l'intention de traiter était présente (on leur a par exemple remis une ordonnance pour initier le traitement) mais qui a finalement été perdue pour les raisons invoquées ci dessus. Idéalement ces patients devraient être repris dans l'analyse globale. Celle-ci devient alors une analyse en **Intention de Traiter**.*

Tableau 6 : caractéristiques respectives des études en intention de traiter et des études per protocole (cf. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/ITT%20remplacement%20donnee%20manquante.htm>, consulté le 21/04/2014).

disposons à présent et qui ne permettent pas encore de conclure<sup>10</sup>. Si le baclofène est utilisé, il est prudent qu'il le soit par des praticiens expérimentés, et pour des patients motivés et ayant préalablement testés d'autres solutions. Cette prescription doit donc être étudiée plus avant. C'est ce que réalise actuellement la SSMG, dans le cadre de l'étude observationnelle BACLOBEL.

## Mode d'emploi

Le baclofène existe en Belgique sous la forme de comprimés à 10 et 25 mg. Il faut être attentif car l'aspect extérieur des conditionnements est fort semblable pour les deux dosages du générique.

La posologie initiale est de 10 mg en deux prises par jour. La dose est augmentée de 10 mg tous les 5 jours, la posologie passant à 4 prises par jour (4 x 1/2 cpr par jour pour une dose de 20 mg par jour). Les heures de prises sont arbitrairement de 8h, 12h, 16h et 20h mais peuvent varier en fonction des besoins du patient. Un patient ne consommant jamais en matinée ne bénéficiera pas nécessairement de la dose matinale mais plutôt d'une dose donnée 1h avant son heure habituelle de consommation.

La pharmacocinétique du baclofène est linéaire entre 15 mg à 400 mg et il n'y a pas d'accumulation jusqu'à une dose de 200 mg<sup>11</sup>.

Il n'y a pas d'adaptation de dose à faire en fonction du poids, de l'âge ou de la clearance de la créatinine (pour autant qu'elle soit > 55 ml/min). Il n'y a pas non plus d'adaptation à faire en fonction du résultat des ALAT (GPT), ASAT (GOT), GGT, de la bilirubine totale, de la CDT (Carbohydre transferrine, indicative de la consommation d'alcool sur les dernières semaines)<sup>12</sup> ou des phosphatases alcalines.

La demi-vie du baclofène est de 1 h 30 à 4 h. Des travaux récents montrent une variabilité individuelle de sa pharmacocinétique<sup>13</sup>. Ceci peut expliquer que la dose nécessaire au patient soit variable. En effet, cette dose n'est pas connue au départ et elle peut varier en fonction de l'objectif thérapeutique poursuivi. Si c'est l'abstinence qui est poursuivie, la posologie sera régulièrement augmentée jusqu'à obtenir une « indifférence » à l'alcool, le patient ne ressentant plus l'envie de boire. Si par contre c'est la réduction de consommation qui est l'objectif, la dose de baclofène sera augmentée jusqu'à diminution suffisante de la consommation hebdomadaire, en prenant par exemple comme indicateur un passage d'une consommation à haut risque vers une consommation à faible risque (cf. tableau 4).

## Les effets indésirables

Les effets indésirables du baclofène sont fréquemment rapportés dans les études observationnelles, leur taux variant entre 65 et 100%. Les effets les plus fréquents sont neurologiques (33,6%), psychiatriques (21,2%) et gastro-intestinaux (10,1%).

Les effets secondaires neuropsychiatriques sont: fatigue ou somnolence, insomnie, sensations vertigineuses, céphalées, confusion, euphorie, dépression, ataxie, paresthésies et tremblements. Les effets secondaires gastro-intestinaux sont: nausées, constipation, diarrhée. D'autres effets secondaires sont possibles: syndrome des jambes sans repos, troubles de l'accommodation visuelle, abus, dépendance, troubles musculaires paradoxaux<sup>9</sup>.

Le baclofène ne peut être interrompu brutalement sous peine de voir apparaître un syndrome de sevrage: agitation, convulsions, confusion, hallucination et anxiété.

Une attention particulière doit être portée à l'altération de la vigilance: l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite de véhicules doivent être déconseillées dans ces circonstances. Les hautes doses utilisées en alcoologie doivent rendre les prescripteurs particulièrement vigilants au risque de troubles respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil), rénaux (élimination rénale: vérifier l'absence d'insuffisance rénale), et épileptiques (abaissement du seuil épileptogène et risque majoré si ingestion concomitante d'alcool). Une pharmacovigilance active est à recommander. Il est néanmoins frappant de constater que la majorité des patients sous baclofène désirent continuer leur traitement malgré la présence d'effets indésirables. La mise en avant de ces effets est justifiée mais on peut se poser la question de l'objectivité avec laquelle le sujet est traité en comparaison avec d'autres molécules<sup>14</sup>.



## Conclusion

L'alcool est le deuxième facteur de risque mondial selon l'OMS. L'étude Probex-SSMG a montré que le test de dépistage des problèmes d'alcool était positif chez 25% des patients adultes (> 18 ans) de nos pratiques de médecine générale. Le coût net de l'alcool pour notre société est énorme: de l'ordre de 6 milliards € par an. De par sa proximité et sa disponibilité, seule le médecin généraliste est capable de relever le défi sanitaire posé par l'alcool. Les molécules actuellement disponibles constituent des armes thérapeutiques à disposition du médecin traitant qui désire aider ses patients malades de l'alcool. L'efficacité de ces molécules doit stimuler notre investissement dans la prise en charge de l'addiction à l'alcool, sans oublier cependant que cette prise en charge ne se résume pas à des médicaments. Le remboursement récent du nalméfène est un message positif de nos autorités, d'autant que sa prescription est réservée à la médecine générale et à quelques autres spécialités à l'exclusion de toutes les autres! Les généralistes gagneront à être au cœur des dispositifs de soins alcoologiques, en permettant ainsi d'augmenter le nombre de malades ayant accès aux soins. Car seuls 10% des patients diagnostiqués sont traités actuellement et seulement 20% sont diagnostiqués. L'évolution alcoologique actuelle apporte un formidable vent d'espoir pour nos patients.

## Remerciements

L'auteur remercie particulièrement le Dr Bernard Dor qui l'a initié à l'alcoologie et qui continue à le faire bénéficier très régulièrement de son expérience et de ses conseils. Cet article est un témoignage de cette transmission.

## Bibliographie

1. Rhem J, Zatonksi W, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction* 2011; 106 (suppl 1): 11-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324017>
2. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA Model: Integreting Psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract*. Mar 2006; 12: 80-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764009/>
3. Rédaction de la revue Prescrire. Nalméfène (Selincro®) Alcoolodépendance: pas de progrès avec le nalméfène. *Rev Prescrire*. 2013; 34: 6-9.
4. Krupitsky EM. Baclofen administration for the treatment of affective disorders on alcoholics patients. *Drug Alcohol Dep* 1993; 33: 157-63. [http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716\(93\)90057-W](http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716(93)90057-W)
5. Addolorato G, Caputo F, Capristo E. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-8. <http://alcalc.oxfordjournals.org/content/37/5/504.short>
6. Garbutt J, Kampov-Polevoy C, Gallop A. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x/abstract;jsessionid=2FB5E58FC8FA83B96C3BEF587A2E3171.f03t03?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>
7. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R. Abstinence and "low risk" consumption 1 year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A retrospective study among "High-Risk" drinkers. *Alcohol Alcohol* 2012; 47: 439-42. <http://alcalc.oxfordjournals.org/content/47/4/439.short>
8. de Beaurepaire R. Suppression of Alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry* 2012; 3: 103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540966/>
9. Rédaction de la revue Prescrire. Baclofène et patients en alcoolodépendance sévère. Début 2013, une balance bénéfices-risques à mieux cerner. *Rev Prescrire* 2013; 33: 353-7.
10. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. Review. *The Cochrane Collaboration* 2013. <http://summaries.cochrane.org/CD008502/baclofen-for-alcohol-withdrawal-syndrome>
11. Simon D. Population pharmacokinetics of Baclofen in alcohol-dependent patients. In 2<sup>d</sup> International Conférence and Exhibition on addiction research and therapy. Las Vegas, USA. July 2013. [http://www.google.be/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDsQFjAB&url=http%3A%2F%2Fomicsgroup.com%2Fconferences%2FACS%2Fconference%2Fdownload-pdf.php%3Ffile%3D5678-Speaker-Pdf-T.pdf&ei=sLNBU\\_yEFISL4ASwnoCYBw&usq=AFQjCNGjtqODx4egs3QRIFZ76KqhHnBySg&sig2=8Fvm3MFnr5-052QE4vCqHQ&bvm=bv.64125504,d.bGQ](http://www.google.be/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDsQFjAB&url=http%3A%2F%2Fomicsgroup.com%2Fconferences%2FACS%2Fconference%2Fdownload-pdf.php%3Ffile%3D5678-Speaker-Pdf-T.pdf&ei=sLNBU_yEFISL4ASwnoCYBw&usq=AFQjCNGjtqODx4egs3QRIFZ76KqhHnBySg&sig2=8Fvm3MFnr5-052QE4vCqHQ&bvm=bv.64125504,d.bGQ)
12. Leonard F. Suivi de l'alcoolodépendance: intérêt du CDT. *RMG* 2011; 282: 160-1. [http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/RMG/282/RMG282\\_160-161.pdf](http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/RMG/282/RMG282_160-161.pdf)
13. Marsot A, Imbert B, Simon N. High Variability in the Exposure of Baclofen in Alcohol-dependent patients. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2014; 38: 316-21. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12235/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>
14. Gerson M. Sécurité d'emploi des NACO: beaucoup d'inconnues. *Médecine*. 2014; 3: 107-8.



## EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. L'alcool-dépendance et l'abus d'alcool sont désormais regroupés dans le DSM-V au sein du concept plus général de trouble lié à l'usage d'alcool, qui intègre également la notion de craving.
2. En fonction du cas, la prise en charge du patient alcool-dépendant peut ne viser que la réduction de la consommation, et non l'abstinence.
3. Une prise en charge efficace intègre idéalement une approche psycho-sociale selon le modèle BRENDA, et la prescription de nalméfène ou de baclofène.
4. Le nalméfène (18 mg/j en prise continue ou à la demande) permet une réduction tant de la consommation totale que des épisodes de craving.
5. Le baclofène (10 mg/j à augmenter jusqu'à 100 à 200 mg/j en 4 prises quotidiennes) permet une réduction de la consommation totale, mais au prix de fréquents effets secondaires (neuro-psychiatriques et gastro-intestinaux) et d'un risque de syndrome de sevrage.
6. Deux études sont actuellement en cours au sein de la SSMG (NUAGE pour le nalméfène, BACLOBEL pour le baclofène) afin de mieux définir les indications et les modalités d'usage de ces molécules en médecine générale.

La Rédaction