

Les médicaments utilisés en alcoologie

*Un module de la commission Alcoologie.
Par les Drs Bernard Dor et Thomas Orban*



SOCIÉTÉ SCIENTIFIQUE de
MEDECINE GENERALE



Liens d'intérêt

Le travail de la cellule alcool de la SSMG a été soutenu par:

- SPF Santé Publique (2012, 2013, 2014)
- Lundbeck (2011- 2014)
- Conseil National de Promotion de la Qualité (CNPQ) (2013)
- AVIQ (2016, 2017)

Les médicaments de l'alcoologie

- Maintien de l'abstinence
- Réduction de la consommation alcool
- Hors sevrage (cfr module 2)

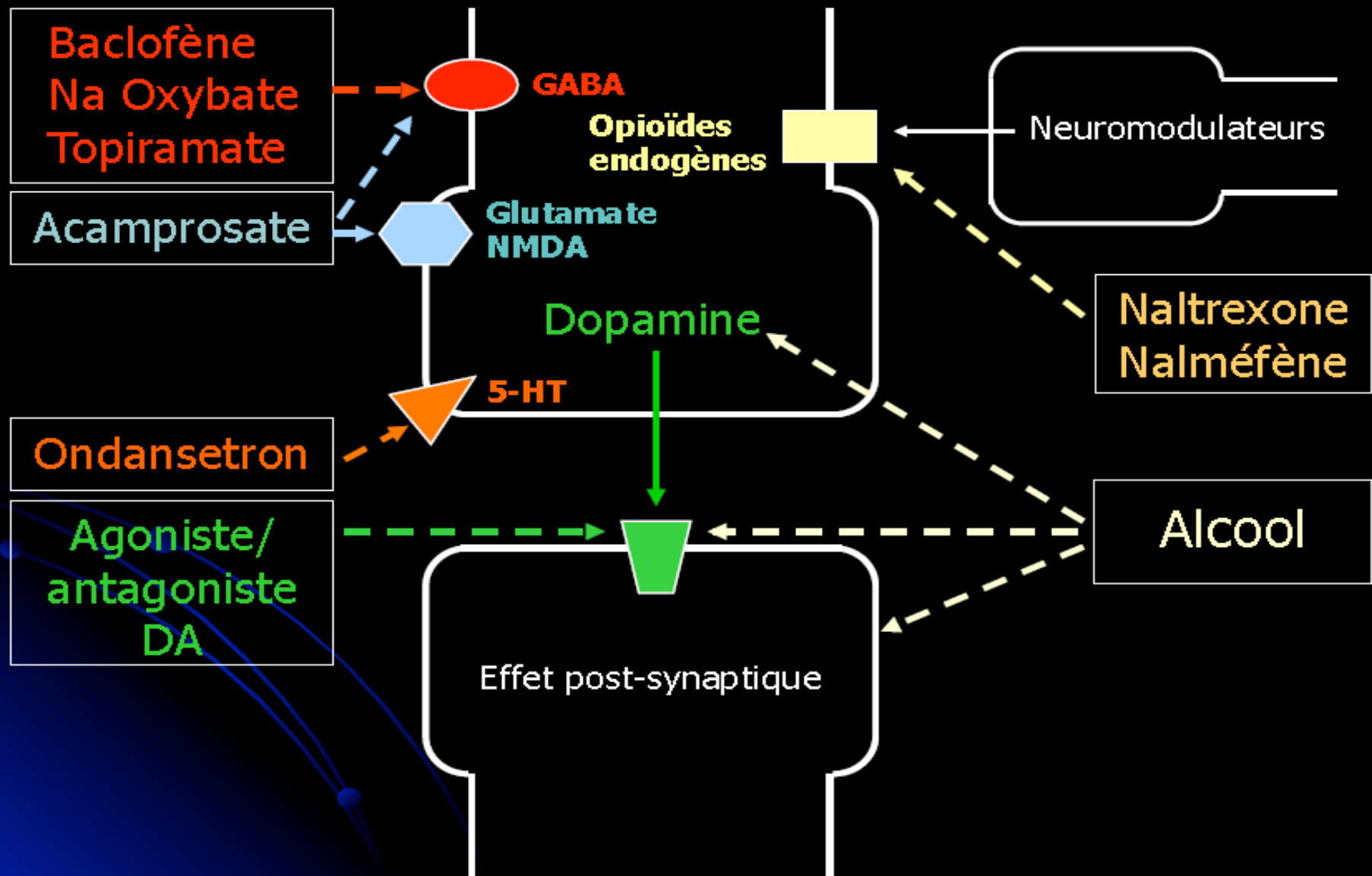
Introduction...

- Alcool et système de récompense.
- Alcool et neurotransmetteurs.
- Un bac de bière et debout! Comment?
- Les médicaments utilisés en alcoologie sont-ils cliniquement utiles? Une notion méconnue : « la taille d'effet »
- NNT (Number need to treat) ou NPT (nombre de patients à traiter pour obtenir un bon résultat

Introduction

- Effet placebo impressionnant dans toutes les études notamment Selincro^o et baclo (placebo = traitement psychosocial)
- Les études randomisées et double aveugle: jamais nouvelle molécule versus molécule déjà éprouvée

Alcool et système de récompense



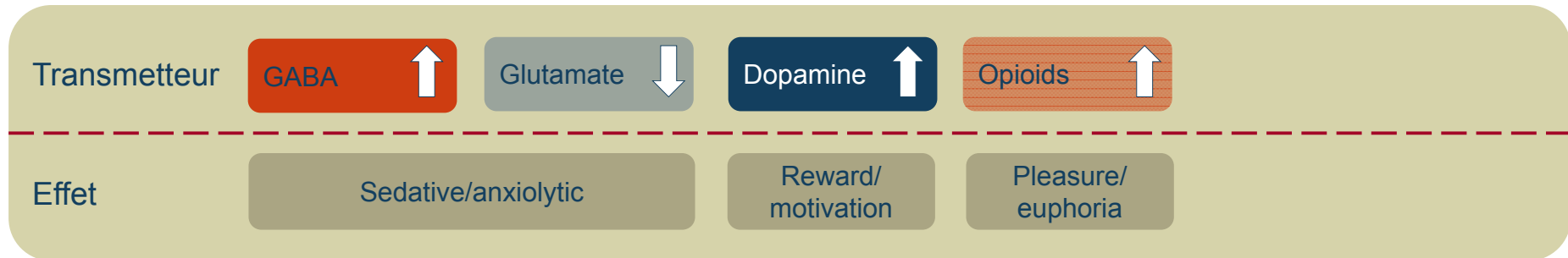
Modes d'action (Dr C. Hanak)

Variété des modes d'action

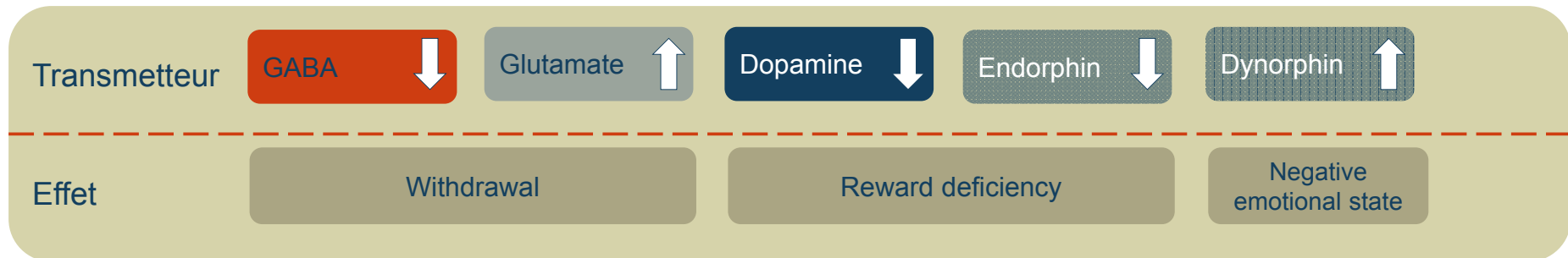
Nom	Mécanisme d'action
Acamprosate Campral®	Modulateur glutamate, AA excitateurs, NMDA, GABA
Baclofène Baclofen®	Agoniste récepteurs GABA-B
Topiramate Topamax®	Augmente activité GABA-A, inhibe activité glutamatergiques
Gabapentine Neurontin®	? Analogue GABA, modulateur canaux calciques voltage sensitive
GHB	Agoniste récepteur à GHB et agoniste récepteur à GABA-B
Naltrexone Nalorex®	Inhibiteur récepteurs opiacés μ δ κ
Nalméfène Selincro®	Inhibiteur récepteurs opiacés μ δ et agoniste partiel κ
Disulfiram Antabuse®	Inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase hépatique
Ondansetron Zofran®	Antagoniste 5-HT-3
SSRI	Inhibition de la recapture de la sérotonine
Varenicline Champix®	Agoniste partiel récepteurs nicotiniques

L'ALCOOL AFFECTE PLUSIEURS SYSTÈMES DE NEUROTRANSMETTEURS, ^{27,28}

Prise aiguë d'alcool



Prise chronique d'alcool – état dérégulé



Effet de taille, NPT (NNT). Pr. F. Paille - SFA

- Les tailles d'effet de l'efficacité des médicaments actuellement disponibles vont de 0,19 à 0,7

Taille de l'effet

Autour de 0,2 : faible – 0,5 : modérée – 0,8 ou plus : forte

- Le nombre de patients à traiter pour avoir un bon résultat supplémentaire va, selon les études, les molécules et les critères utilisés de 6 à 20 ce qui est peu
- Pour tous les médicaments pour lesquels elle a été calculée, une corrélation positive a été trouvée entre la taille de l'effet et la consommation avant traitement

Molécules	Mécanisme d'action	Action sur récompense	Action sur conso	Taille d'effet	Conso patient
Acamprosate	Inhibiteur glutamatergique	R-	Eviter reprise 1^{er} verre Eviter forte conso	0,359 0,072	Forte conso
Naltrexone	Antagoniste μ	R+	Eviter reprise 1 ^{er} verre Eviter retour à forte conso	0,116 0,189	Forte conso
Disulfirame	Dissuasion Effet antabuse		Eviter reprise du 1 ^{er} verre	0,58 (toutes études) 0,7 (Etudes ouvertes)	
Nalméfène	Antagoniste μ Agoniste partiel κ	R+/R-	Réduire conso TAC HDD	 0,36 0,33	Forte conso
Baclofène (RTU)	Agoniste GABA-B	R+/R-	Réduire conso ?		Forte conso ?
Oxybate de sodium (SMO)	Agoniste GABA-B R. spécifique	R+/R-	PDA TAC HDD	0,59- 0,85 0,59- 0,84 0,59- 0,82	Forte à très forte conso

NNT ou NPT

- Le nombre de patients à traiter pour avoir un bon résultat supplémentaire (NPT) en alcoologie va de 6 à 20, ce qui est très peu si l'on considère le NPT dans d'autres pathologies (NPT des statines par exemple)
- NPT pour le Campral[°] pour éviter une reprise de consommation : 12
- NPT pour le Nalorex[°] pour éviter une reprise de consommation : 20
- NPT pour le Nalorex[°] pour éviter le retour à une forte consommation : 12
- *Référence : Paille F. Traitements médicamenteux de la dépendance à l'alcool. In : Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A. Traité d'addictologie 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier ;2016. p 499-507.*

Synthèse

Utilisation pratique des molécules dans l'alcoololo-dépendance

Réduction de consommation	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1 ^{ère} ligne 2 ^{ème} ligne	Nalméfène	Baclofène (RTU)

Abstinence	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1 ^{ère} ligne 2 ^{ème} ligne	Acamprosate Naltrexone Disulfirame	Baclofène (RTU)

Traitement de maintien de l'abstinence

- **Campral°** *Acamprosate*
- **Nalorex°** *Naltrexone*
- **Antabuse°** *Disulfirame*
- **Lioresal°** *Baclofène*

Traitements contribuant à une réduction de la consommation

- **Lioresal°** *Baclofène*
 - Vise à atteindre « l'indifférence à l'alcool » : **baclofène (Lioresal°)**. Agoniste GABA-B
- **Selincro°** *Nalméfène*
 - Vise la réduction de consommation par antagonisme des récepteurs opiacés μ .

Craving...

- **Craving « positif »**
 - **Attente de la récompense**: mécanisme dopaminergique, gabaergique et opioïde. Boire est une récompense.
 - Craving de récompense est lié aux récepteurs opiacés μ ; boire active le système opioïde; puis activation secondaire dopaminergique

Craving...

- **Craving « négatif »**
 - **Boire pour éviter le manque**, pour éluder la frustration : mécanisme essentiellement glutamatergique. Boire pour réduire la neuroexcitation liée aux taux élevés de glutamate.
 - Le craving négatif, de soulagement serait aussi lié aux récepteurs κ

Maintien abstinence:Campral°

- Mécanisme d'action: reste mal connu. Activation GABA et inhibition du système neuro-excitateur glutamatergique (récepteurs NMDA). Diminue l'excitation neuronale « conditionnée » par les cues (« cuites sèches »)
- Posologie
 - 3X2/jour si > 60 kg ; 2X2/jour < 60 kg, pendant **1 an**.
- Réduction du **craving** « **néгатif** » notamment en réduisant « le manque ».

Maintien abstinence: Campral°

- **Tolérance et effets secondaires**

Excellente. Rare diarrhée à l'initiation du traitement.
Rares effets sec. dermato

- **Efficacité (n= 4847)**

- **NNT = 12 !** Prévenir une rechute même modérée

Rappel: prévention secondaire pour MI NNT statine = 38

- **CAD (Cumulative abstinence duration) améliorée**

Maintien de l'abstinence: Campral°

- Contre-indication: Insuffisance rénale sévère.(
Elimination essentiellement rénale.)
- Pas de contre-indication chez les cirrhotiques. Pas d'hépatotoxicité. Pas d'induction enzymatique.
- Campral améliore modestement la **compliance** au traitement
- Impossibilité de définir un **sous-groupe** de répondeurs
- **Neuroprotection** pendant le sevrage lors études animales; pas d'indication comme telle.

Cas clinique Campral°

Quelques considérations perso au sujet de Campral

- Plus de 20 ans d'expérience. Pas d'effets secondaires graves.
- Plus d'un an? Possible
- Pas addictogène.
- Remboursé.
- Pas sédatif. Interactions: ni avec médicaments, ni avec alcool.
- Etudes cliniques solides en son temps (méthodologie)

Maintien abstinence: Nalorex^o

- Mécanisme d'action: antagonisme des récepteurs opioïdes endogènes μ , kappa, delta. L'alcool agit sur le neurone dopaminergique via le système opioïde.
- Posologie : un co./j pendant 3 mois. Durée de l'effet : 4 j. Arrêt de tout opiacé depuis 7 à 10 jours.
- Population cible la plus réceptive: si **craving**
« **positif** »(attente de la récompense)

Maintien abstinence: Nalorex°

- Tolérance et effets secondaires: Bonne. Nausées, vertiges, fatigues, céphalées.
- Efficacité (n= 2347)

NNT = 20 ! Prévenir une rechute même modérée

NNT = 12 Eviter reprise d'une forte consommation

- Un traitement court : moins 36 % risque rechute

Maintien abstinence: Nalorex^o

- Contre-indiqué: hépatite aigüe, insuffisance hépatique, consommation d'opioïdes actuelle ou prévue
- Prudence: autre maladie hépatique, insuff. rénale, dépression, antécédents TS
- Pas de sous-groupe de patients répondeurs
- **Durée optimale** non établie; majorité études 3 mois; certaines études montrent intérêt traitement + long (6 à 12 mois)
- **Nécessité d'un suivi bio-psycho-social**

Association Campral° + Nalorex°

- Un effet **synergique** est démontré, se maintenant au-delà de 12 semaines.
- Peu / pas d'usage dans la réalité clinique de cette association en francophonie.

Quelques considérations perso sur le Nalorex°

- « Précurseur » du Selincro° ...
- Pas d'usage clinique en Belgique; en France quasi aussi prescrit que Campral° (sous le nom de Revia°)

Maintien abstinence: Antabuse°

Mécanisme d'action:

- Inhibiteurs de l'acétaldéhyde-déshydrogénase (**disulfirame**, calcium carbamide , métronidazole...).
- Elève la concentration sanguine d'acétaldéhyde lors de la consommation d'alcool: flush, nausée ,sensation de vertige, tachypnée, tachycardie, vomissements, hypotension orthostatique(**effet antabuse**).

Maintien abstinence: Antabuse°

- **Posologie**

- ½ co./j. Le disulfirame doit être débuté après 2 à 3 jours d'abstinence complète d'alcool.

- **Efficacité:**

- Les données issues d'essais bien contrôlés ne confirment pas l'efficacité du disulfiram (Antabuse®), sauf peut-être chez les patients montrant une excellente adhérence au traitement(KCE)

Antabuse° efficacité (dia Dr C. Hanak)

Disulfiram - Antabuse® Efficacité

- En **auto administration chronique** pour patients fiables, très motivés et capables d'abstinence, dans un contexte supportif (*Newton-Howes et al, 2016*)
- Usage épisodique lors des **situations à haut risque**
- Incertitude sur l'efficacité: effet placebo important, études négatives aussi (*Jonas et al, 2014; Skinner et al, 2014*)
- Effet **adjuvant de la supervision** de l'administration: soignant, conjoint(e) (*Brewer et al, 2000*)
- Absence d'effet chez certaines personnes

Antabuse[°] : contre-indications(dia Dr C. Hanak)

Disulfiram - Antabuse® Contre-indications

- Troubles cognitifs empêchant la pleine compréhension des risques
- Absence de motivation
- Absence de contrôle
- Pathologie cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Lésion cérébrale, maladie cérébro-vasculaire
- Epilepsie
- Psychose
- Diabète
- Grossesse, allaitement

CIU alcoolologie Hanak pharmaco
abstinence/ conso contrôlée
11/02/2017

[32]

Antabuse[®]: interactions/précautions. (dia Dr C. Hanak)

Disulfiram - Antabuse[®] (2)

- Nombreuses **interactions médicamenteuses**: anticoagulants, isoniazide, metronidazole, phénytoïne, médicaments hépatotoxiques,...
- **Précautions**:
 - HTA, problèmes thyroïdiens, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
 - Jamais sans l'accord et la pleine compréhension du patient
 - réaliser un **ECG** avant
 - Port d'une carte dans son portefeuille
 - Attendre au moins 12 heures après le dernier usage d'alcool
 - L'effet peut se prolonger jusqu'à 2 semaines après l'arrêt
 - Alimentation strictement sans alcool (! Sauces, condiments et vinaigres, desserts)
 - Médications contenant de l'alcool (sirops pour la toux, bains de bouche,...)
 - Parfois réactions avec eaux de Cologne, lave vitres!
- **Suivi**: fonction hépatique

11/02/2017

CIU alcoologie Hanak pharmaco
abstinence/ conso contrôlée

[33]

Maintien abstinence: Antabuse°

Tolérance et surveillance:

- Surveillance des **tests hépatiques** (au minimum trois fois par an).
- !! à l'apparition de troubles visuels (névrite optique : fond d'œil une fois par an), apparition ou + d'une **polyneuropathie** périphérique.
- C.I. si cardiopathie ischémique, cirrhose, insuffisance respiratoire, polyneuropathie et grossesse. (donc ECG avant...)

Maintien abstinence: Antabuse°

- Une prise d'alcool sur disulfirame **peut mettre en danger la vie** des individus en mauvais état général, en déclenchant par exemple une insuffisance respiratoire ou en déstabilisant une coronaropathie .
- Nécessité de « régime » strict (desserts, « Mon Chéri », etc...)

Quelques considérations perso sur l'Antabuse°

- Indications cliniques ciblées intéressantes.
- Réduire la posologie pour réduire l'incidence des effets sec.
- Profil de personnalité du bénéficiaire déterminant : pas chez des « impulsifs ».
- Perso, le plus souvent sans « supervision »; « le gendarme que vous choisissiez vous-même... »

Réduction de la consommation : nalmefène

Modulateur des récepteurs opiacés :

- Antagoniste μ : antagoniste opioïde (comme le Nalorex[°])
- Agoniste partiel κ : réduit la dysphorie du manque (ce qui le différencie du Nalorex[°])
- Action moindre sur δ

Nalmefène

- Diminution du craving de récompense (μ)
- Diminution du craving de soulagement (κ)
- Première molécule préconisée « **as needed use** » dans l'indication **réduction de la consommation de patients alcoolodépendants**. Un changement de paradigme!

Etude Mason 1994: 1^{ère} étude-pilote

- 21 patients alcoolodépendants ; **12 semaines**
- Nalmefène 10 ou 40 mg/jour ou placebo.
- Significativement moins de rechutes dans le groupe nalmefène 40 mg/jour versus les deux autres groupes.

Le Modèle BRENDA ?

- **Le Modèle BRENDA**

- Evaluation 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.

Etude K. Mann 2012

« Shifting the paradigm : reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients »

- **604 patients alcoolodépendants DSM-IV +**
- étude multicentrique.
- Prise de 1 comprimé de nalmefène /jour, les jours où le patient pense être à risque de consommer.
- Support motivationnel type BRENDA pour chaque patient

Etude K. Mann 2012

« Shifting the paradigm : reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients »

Objectifs :

- évaluer efficacité nalmefène 18 mg /jour, usage intermittent « as needed use »
- **réduire le nombre de jours de forte consommation (HDD) /mois**
- **réduire consommation mensuelle totale chez des patients alcoolodépendants au 6^{ème} mois du protocole.**

Etude K. Mann 2012

« Shifting the paradigm : reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients »

Résultats

- Le nombre moyen de **HDD** (« heavy drinking days ») passe de 19 à 7 /mois au 6^{ème} mois
- la **CDA** (consommation déclarée d'alcool) passe de 84 à 30 g/jour dans le groupe nalmefène au 6^{ème} mois.
- Les **TGP** et **GGT** diminuent de façon plus importante dans le groupe nalmefène au 6^{ème} mois.

Etude K. Mann 2012

« Shifting the paradigm : reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients »

Effets secondaires

- 67% des patients du groupe placebo et 81 % des patients du groupe nalmefène connaissent des **effets secondaires**.
- 7,4% des patients du groupe placebo et 23% des patients du groupe nalmefène arrêtent le traitement au vu des effets secondaires.
- 6,7% des patients du groupe placebo et 5,9% des patients du groupe nalmefène décrivent des effets secondaires plus significatifs.

Etude K. Mann 2012

« Shifting the paradigm : reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients »

Conclusion

- Le nalmefène est plus efficace que le placebo pour réduire les HDD et la CDA.
- **Le nalmefène réduit de 65% les critères HDD et CDA.** Sécurité et tolérance sont bonnes.
- Ce concept d'une médication « si nécessaire » est bien accepté des patients un rôle plus actif des patients dans leur traitement.
- Réduction de consommation = objectif à envisager

Selincro°: quelques considérations perso

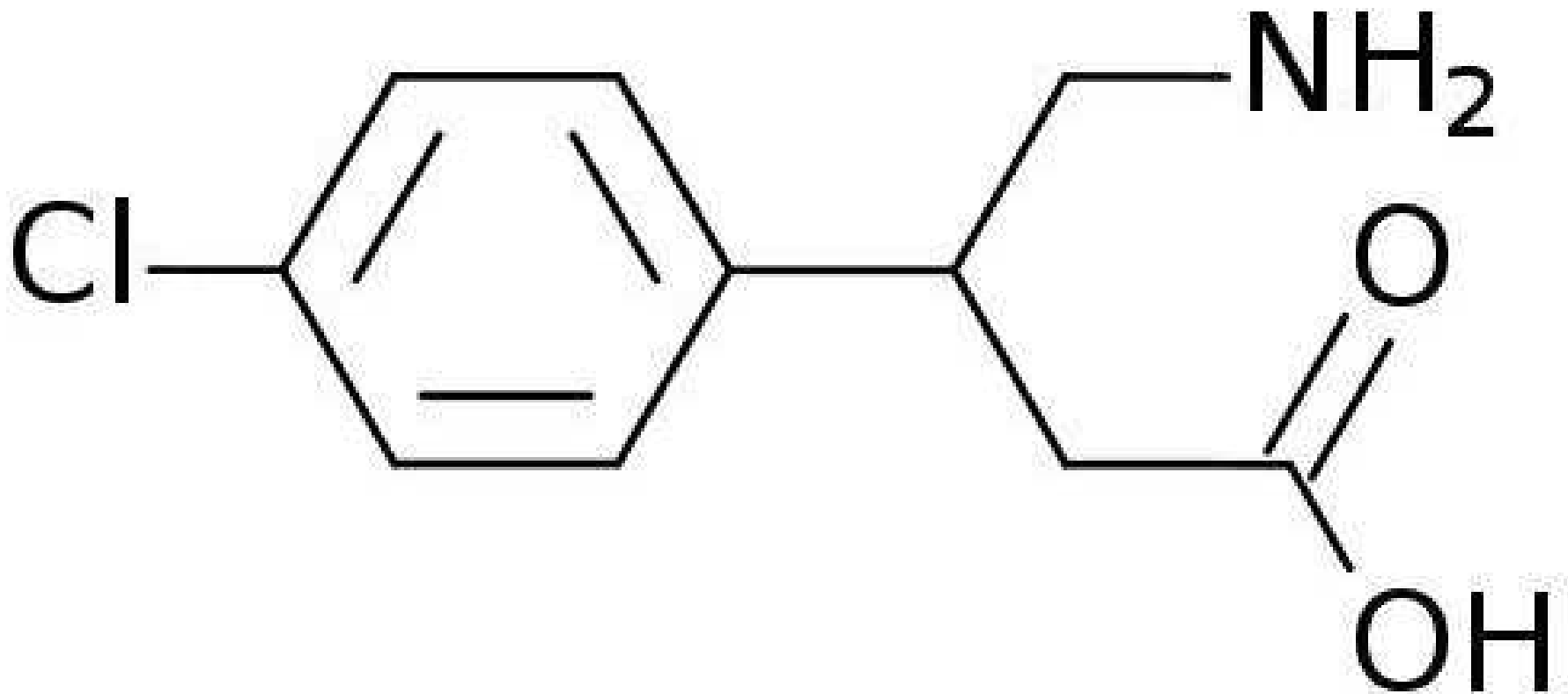
- Patients études Mann et autres : nombreux critères d'exclusion (pathologie psy, etc...). En fait inclusion de gros consommateurs « DSM-IV + »
- Patients à inclure dans nos pratiques? Pas si le mésusage est le plus préoccupant...Bien choisir les indications!
- Etudes: versus placebo (et non Naltrexo pe)...
- Effet placebo: majeur. Excellents résultats bras placebo.

Baclofène et alcoolodépendance: une révolution?

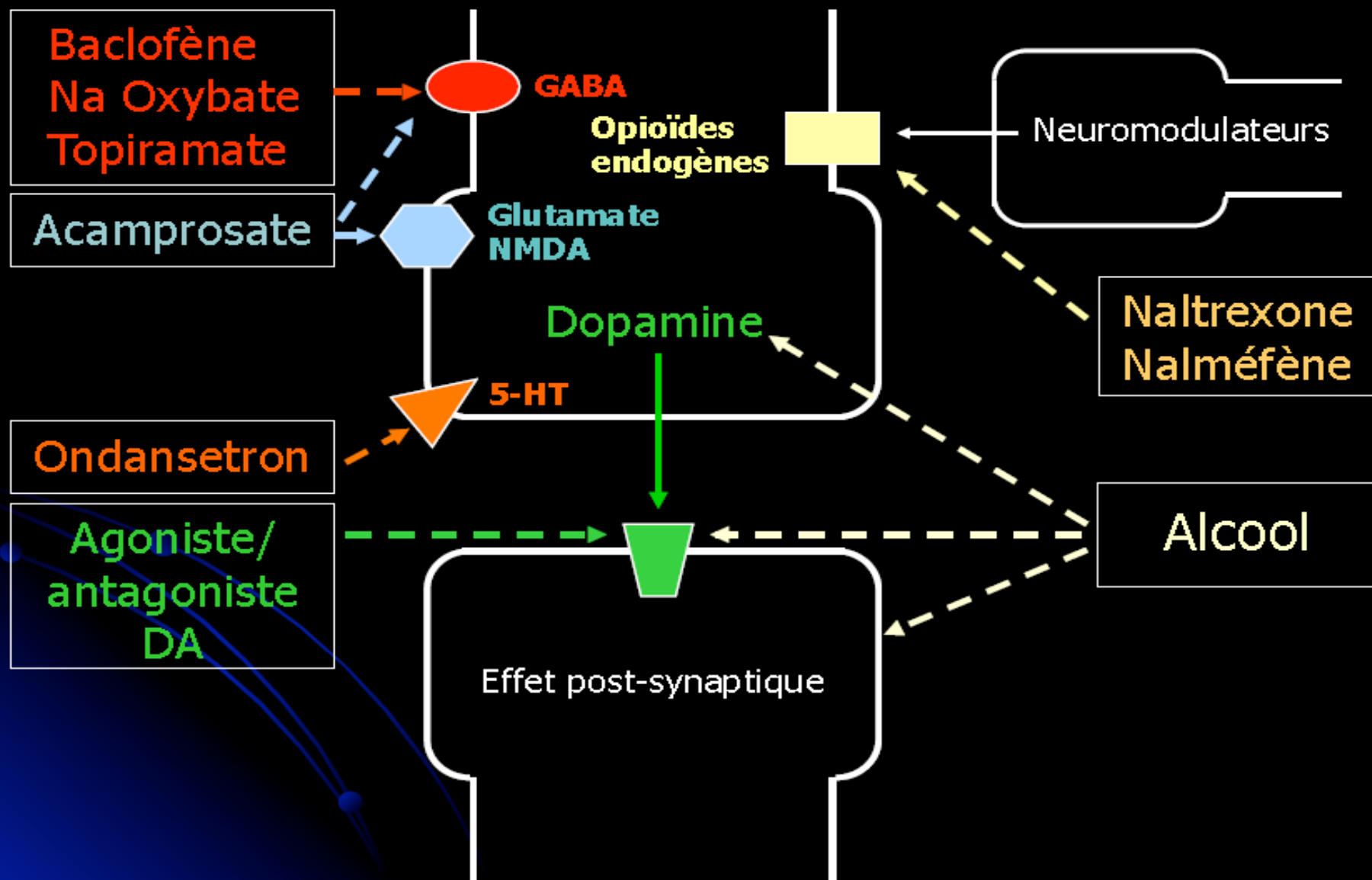


SOCIÉTÉ SCIENTIFIQUE de
MÉDECINE GÉNÉRALE

Baclofène



Alcool et système de récompense



Récepteurs GABA

- **GABA-A** : BZD, alcool, barbituriques, anti-épileptiques
- **GABA-B** : point d'impact du baclofène. Le baclofène est agoniste du GABA-B. Le rôle du GABA-B paraît central dans les addictions. Le GABA-B peut en particulier inhiber l'activité tonique dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. Or la plupart des drogues potentialisent l'activité de la dopamine (DA), via noyau accumbens ou via l'aire tegmentale ventrale.

Le Lioresal[°] depuis 1974...

- Agoniste du récepteur GABA_B
- Propriétés inhibitrices SNC et moëlle épinière
- Commercialisé depuis 1974 (Lioresal[°])
- Pour les contractures, effets anti-spastiques.
- Dosages de 30 à 75 mg.

Le GABA et ses récepteurs: en savoir plus...

- L'acide γ amino-butérique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC ; il y est ubiquitaire
- GABA: synthétisé à partir du glutamate, dans la terminaison présynaptique. Glutamate = transmetteur (excitateur) le plus important pour fonctionnement cerveau.
- Glucose > (cycle de krebs) > Glutamate > (décarboxylase, se trouve psq exclusivement dans les neurones GABAergiques)

Le GABA et ses récepteurs: en savoir plus...

- Quasi toutes les synapses inhibitrices du cerveau ou de la moelle utilisent le GABA ou la glycine.
- La décarboxylase de l'acide glutamique nécessite pour son activité enzymatique du phosphate de pyridoxal comme cofacteur, celui-ci est un dérivé de **la vitamine B6 (Pyridoxine)**. Le déficit alimentaire (fréquent chez les alcoolodépendants) de celle-ci peut diminuer la quantité de GABA dans le cerveau et les conséquences de la perte d'inhibition synaptique entraînée peuvent être fatale (crises E).

Pharmacologie...en pratique

- $\frac{1}{2}$ vie 4H00 ; pic à 02H00 (donc 3 à 4 prises/jour)
- Bonne biodisponibilité orale: 70 %
- Elimination majoritairement rénale: pas de baclo si clearance créatinine < 30; prudence si 30 à 60 ...
- Pas d'accumulation jusqu'à 200 mg /jour (une certaine sécurité clinique dès lors jusqu'à cette dose) (aussi mesures de prudence édictées en 2017!)
- Jusqu'à 250- 300 mg /jour effet linéaire « exposition » / OCDS , réduction du craving...

Le GABA-B et ses récepteurs : action

- Effet spasmolytique certain.
- Effet anxiolytique possible.
- Action anti nociceptive
- Effet addictolytique probable, par action anti craving

Baclofène : Historique

- vieille molécule...bien connue des neurologues.
- L'histoire entre alcool et baclofène est longue.
- Publications quasi depuis le début!
- 1976 1980 1991 1992 1993 1999
- 2000 2002 2004 2006 2010.....
- Qui a dit que c'était « nouveau »? 😊

Baclofène: premières études

- Krupitsky, EM et al (1993). Drug and Alcohol dependance 33:157-167.
- 90 patients avec comorbidités psychiatriques
- 4 molécules (placebo, diazepam, baclofène, amitryptiline)
- Baclo > placebo
- Baclo = diazepam = amitryptiline

Baclofène, les italiens.. 2002

Alcohol & Alcoholism Vol. 37, No. 5, pp. 504–508, 2002

BACLOFEN EFFICACY IN REDUCING ALCOHOL CRAVING AND INTAKE: A PRELIMINARY DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CONTROLLED STUDY

GIOVANNI ADDOLORATO*, FABIO CAPUTO², ESMERALDA CAPRISTO, MARCO DOMENICALI²,
MAURO BERNARDI², LUIGI JANIRI¹, ROBERTA AGABIO³, GIANCARLO COLOMBO⁴,
GIAN LUIGI GESSA^{3–5} and GIOVANNI GASBARRINI

Institute of Internal Medicine and ¹Institute of Psychiatry, Catholic University of Rome, Rome, ²'G. Fontana' Centre for the Study and Treatment of the Alcohol Addiction, University of Bologna, Bologna, ³'Bernard B. Brodie' Department of Neuroscience, University of Cagliari, ⁴C.N.R. Institute of Neurogenetics and Neuropharmacology, Cagliari and ⁵Neuroscienze S.c.a.r.l., Cagliari, Italy

(Received 15 March 2002; in revised form 19 April 2002; accepted 22 April 2002)

- Durée du suivi: 4 sem
- Ccl: Baclo > Placebo
- Pour nombre jours abstinence, pour consommation alcool et pour OCDS

Baclofène, les italiens... 2011

Alcohol and Alcoholism Vol. 46, No. 3, pp. 312–317, 2011
Advance Access Publication 17 March 2011

doi: 10.1093/alcalc/agr017

TREATMENT

Dose–Response Effect of Baclofen in Reducing Daily Alcohol Intake in Alcohol Dependence: Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Giovanni Addolorato^{1,*}, Lorenzo Leggio^{1,2}, Anna Ferrulli¹, Silvia Cardone¹, Giorgio Bedogni³, Fabio Caputo⁴, Giovanni Gasbarrini¹, Raffaele Landolfi¹ and the Baclofen Study Group

- Etude Randomisée, contrôlée. 42 patients. Suivi 12 sem.
- Critères de jugement est le nombre de verres consommés par jour.
- Le Baclofène 60 mg par jour est supérieur au baclofène 30 mg par jour et au placebo pour un

Baclofène: cas clinique du Dr Olivier Ameisen:2005

Alcohol & Alcoholism Vol. 40, No. 2, pp. 147–150, 2005
Advance Access publication 13 December 2004

doi:10.1093/alcalc/agh130

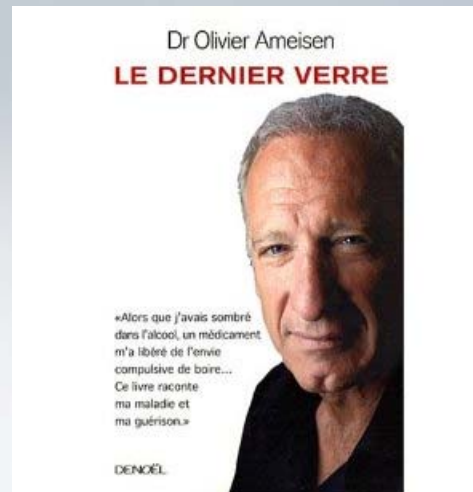
CASE REPORT

COMPLETE AND PROLONGED SUPPRESSION OF SYMPTOMS AND CONSEQUENCES OF ALCOHOL-DEPENDENCE USING HIGH-DOSE BACLOFEN: A SELF-CASE REPORT OF A PHYSICIAN

OLIVIER AMEISEN*

23 rue du Départ BP37, 75014 Paris, France

Dose
maximale
baclofène
270 mg par
jour.



Dose
entretien 120
mg par jour

Essais observationnels: 2012

Alcohol and Alcoholism Vol. 47, No. 4, pp. 439–442, 2012
Advance Access Publication 19 March 2012

doi: 10.1093/alcalc/ags028

TREATMENT

Abstinence and 'Low-Risk' Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among 'High-Risk' Drinkers

Laurent Rigal^{1,*}, Constance Alexandre-Dubroeucq¹, Renaud de Beaurepaire², Claire Le Jeunne³ and Philippe Jaury¹

¹Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine Paris Descartes—Site Cochin, Université Paris Descartes, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France, ²Centre Hospitalier Paul-Giraud, Service de Psychiatrie, Villejuif, France and ³Faculté de Médecine, Service de Médecine Interne Hôtel Dieu, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

*Corresponding author: Tel.: +33-6-25-72-62-84; E-mail: laurent.rigal@parisdescartes.fr

(Received 30 September 2011; accepted 21 February 2012)

181 patients inclus; 132 évalués à 1 an (27% PDV)

- Dose moyenne = 145 mg
- Abstinence = 78 (59% per protocol et 43% ITT)
- Consommation modérée = 28 (21% PP, 15% ITT)
- Consommation élevée) = 26 (20% PP, 14% ITT)
- Effets 2 aires = 86%, transitoires. 1 : Fatigue ou somnolence; 2: insomnie; 3: vertige et désordres

Essais observationnels

Suppression of Alcohol Dependence Using Baclofen: A 2-Year Observational Study of 100 Patients
De Beaurepaire. Front Psychiatry. 2012; 3: 103.

- The sum of patients who were at “low risk” and at “moderate risk” (improved patients)
- 84% at 3 months, 70% at 6 months, 63% at 1 year, and 62% at 2 years.
- The constancy of improvement over the 2-years was remarkable.
- The average maximal dose of baclofen taken was 147mg/day.

Essais observationnels: De Beaurepaire 2014

The use of very high-doses of baclofen for the treatment of alcohol-dependence: a case series

De Beaurepaire. Front Psychiatry. 2014; 5: 143.

- 17 patients sur les 100 derniers vus en consultation
- Doses à >300 mg/j, jusqu'à 630 mg/j
- Montée des doses permettrait d'augmenter le nombre de patients indifférents....
- Sans beaucoup d'effets secondaires supplémentaires...
- L'auteur milite pour la suppression de la limite de 300 mg dans l'ATU française.

Baclofène hautes doses: études en double-aveugle contre placebo (dia C. Hanak)

Baclofène à hautes doses Etudes en double aveugle contre placebo

- **Etude BACLAD:** titration du dosage de baclofène jusqu'à 270 mg maximum, **dose moyenne de 180 mg**, 56 patients, 12 semaines, résultat étudié: abstinence, **étude positive**, abstinence sous baclofen 68% versus placebo 23,8% (*Muller et al 2015*)
- **Etude Beraha et Wiers:** compare 3 groupes, un groupe avec titration du baclofen jusqu'à 150 mg et **une dose moyenne de 94 mg**, un groupe sous **30 mg de baclofène** et un groupe sous placebo, 151 patients, 16 semaines, **étude négative**, résultats étudiés: rechute, abstinence, consommation totale d'alcool, Heavy Drinking Days, pas de différence significative entre les 3 bras (*Beraha et al, 2016*)

11/02/2017

CIU alcoologie Hanak pharmaco
abstinence/ conso contrôlée

[79]

Baclofène hautes doses : étude ALPADIR (2017)

- Randomisée, double-aveugle, multicentrique, baclo versus placebo. 320 patients, milieu hospitalier. Objectif primaire: 20 semaines d'abstinence consécutives . Critères secondaires : HDD. Dose maximale 180 mg/j. Dose moyenne: 153 mg/j.
- L'abstinence est obtenue dans 11,9% des cas...sans différence avec le placebo (10,5%). Effet + du baclo sur HDD: $p = 0,095$.
- En analyse « post hoc »: sous-groupe « gros consommateurs »: diminution HDD, diminution CDA plus significative. Bonne tolérance.

BACLOFENE : étude BACLOVILLE 2017

- Etude pragmatique; randomisée , double-aveugle, baclo versus placebo. En soins primaires.
- 320 patients; dose moyenne 180 mg/j. Critère principal : CDA durant le 12^{ème} mois. Succès= consommation à moindre risque (classes OMS). En intention de traiter. Critère principal est atteint dans 56,8% dans le bras baclo; dans 35,8% dans le bras placebo ($p= 0,003$)
- En ce qui concerne la moyenne des jours d'abstinence pendant les 12 mois: différence en faveur du baclo., dès mois 1

Baclofène : effets indésirables

- Très fréquents:
 - ***Affections du système nerveux:*** sédations, somnolence (surtout aux changements de doses), asthénie
 - ***Affections gastro-intestinales:*** nausées

Baclofène: effets indésirables



Fréquents (1/100 à 1/10)

- Système nerveux: dépression respi, confusion, vertiges, insomnies, céphalées, ataxie, euphorie, tremblements, bouche sèche, risque convulsif
- Affection oculaire: trouble de l'accommodation
- Affection vasculaire: hypotension
- Affection GI: vomissement, constipation, diarrhée
- Peau: hyperhydrose, éruption cutanée
- Reins et voies urinaires: aggravation dysurie préexistante

Pharmacovigilance: mise à jour RCP (Résumé Caractéristiques du Produit)

Mise en garde et précaution d'emploi :

- Risque de décompensation maniaque
- Risque de dépression
- Risque de passage à l'acte suicidaire.
- Ne pas utiliser si insuffisance rénale

Pharmacovigilance: mise à jour RCP

- **Effets indésirables**

Syndrome oedémateux, sécheresse buccale, troubles anxieux paradoxaux, syndrome d'apnée du sommeil.

- **Surdosage:** Diabète insipide, allongement QT
- **Continuer la surveillance:** jambes sans repos, déclenchement d'encéphalopathie hépatique, tr. cardio-vasc. , tr. hépatiques

Pharmacovigilance: conclusions

- Syndrome amotivationnel
- Syndrome de sevrage sérotoninergique
- Interaction alcool-baclofène chez les patients non-abstinents
- Aggravation de troubles psychotiques préexistants (schizophrénie).
- Aggravation dépression respiratoire (SAS)

PRUDENCE !!!

- Information de l'ANSM 11-08-2017 : étude Cnamts + ANSM + INSERM: 213.000 patients (2009-2015): 80% dose baclo < 80 mg/j. Aux posologies entre 75 et 180 mg/j les risques d'hospitalisation et de décès sont augmentés respectivement de 15% et de > 50%. Injonction de plus dépasser 80 mg/j.!
- Lettre SFA 02-08-2017: quid des patients traités avec doses > à 80 mg / j , excellents résultats cliniques et pas d'effets secondaires?

PRUDENCE !!!

- CBIP : 07-09-2017 : Baclofène en prévention des rechutes chez les patients présentant une dépendance à l'alcool: rapport bénéfice / risque négatif!
- Cellule alcool de la SSMG: voir FAQ à ce sujet : www.reseaulcool.be : de la nuance!

Comment faire?

- Nécessité des consultations de bilan
- Faire le point sur la motivation
- Quelle est la connaissance du produit?
- Présenter le baclofène et son utilisation
- S'étendre sur ses effets secondaires
- Souligner l'aspect de la conduite automobile

Comment faire?

- Faire signer ou pas un consentement
- Après s'être assuré de l'absence de CI (IR)
- Expliquer que cela ne s'arrête pas comme cela (effet de sevrage). Remettre une carte à cet effet au patient (si services d'urgences par ex.)
- Remettre un schéma clair jusqu'à la prochaine

Comment faire?

- On ne connaît pas la dose adéquate (Haute Dose?)
- Les doses sont augmentées progressivement
- Début 1/2-0-0-1/2 (1co = 10 mg baclofène) puis
↗ de 10 mg par palier de 5 jours à 7 jours
- L'indifférence est/serait le but à atteindre.
- Durée du traitement: inconnue!

Comment faire?

- Une fois la HD atteinte: y rester plusieurs semaines ou mois
- Ensuite descendre progressivement et stabiliser
- Un bon indice: réapparition du craving
- existe en comprimés de 10 et 25 mg: !!!! TPNA
- Il n'est pas nécessaire d'être sevré pour initier le R/
- MONTER LENTEMENT DANS LES DOSES!!

Baclofène : cas clinique

- Nathalie...
- Stéphane...

Ce qui différencie le patient « baclofène »?

- Viennent à la consultation pour l'ordonnance, la demande est rapidement formulée...
- Rôle d'internet : « l'e-médecine »...
- L'histoire fabuleuse du Dr Ameisen...
- Dans la lignée de la « pilule rose » (Prozac[°]) et de la « pilule bleue » (Viagra[°])... : la médication porte des rêves...

Ce qui différencie le patient « baclofène »?

- La recherche d'une indifférence à l'alcool, ni plus , ni moins !
- Pour atteindre cet Eden, patients prêts à une longue « marche » posologique...et à endurer les nombreux effets secondaires rappelés...
- Patients respectueux de ce schéma posologique prudent ; une autre discipline que celle des « méthadonés »...

Ce qui différencie le patient « baclofène »?

- Après la compliance initiale...ces patients se relâchent : rendez-vous remis, schémas de posologie remaniés...
- L'objectif primaire pour le patient est donc l'indifférence à l'alcool ; l'abstinence n'est que secondaire – envisagée ou non – dans la demande de soins
- Démarche un brin « narcissique » ; le patient n'est plus tant « motivé » par une crise de couple, ses enfants...il est motivé par sa pulsion et son plaisir de boire qu'il nous faut éteindre.
- Certains bouleversent notre approche classique (2-3 consultations de bilan) : il s'agit de prescrire du baclofène le plus vite possible!

Baclofène : quelques considérations perso

- Baclofène et baclofène: méga-doses et doses « neurologie »...; mon expérience perso...> 100 dossiers au fil du temps: 75% de doses neuro. A la satisfaction des patients et du médecin...
- Quelques haut dosages avec belle réussite.
- Ai-je contribué à combler le « treatment gap »?
- Effet placebo es-tu là?
- Cette médication a du nous faire adapter notre plan de soins.

Baclofène : quelques considérations perso...

- Les traitements baclo : implication forte du patient et empowerment de celui-ci...
- Les études cliniques sont peu « éloquentes » mais la pratique clinique enrichie

Traitements moins connus...: topiramate (dia C. Hanak)

Topiramate- Topamax® et alcool

- Anticonvulsivant, antimigraineux
- Mode d'action probable: antagoniste des récepteurs glutamatergiques excitateurs, augmente la fonction inhibitrice GABA via modulation du récepteur à GABA-A, inhibiteur de la libération de dopamine
- Résultats: réduction des rechutes de 15%, réduction du craving, réduction du nombre de jours de boisson élevée
- Johnson et al, Lancet, 2003; Johnson et al, Archives of General Psychiatry, 2004; Johnson et al, JAMA 2007;
- Dose: 300mg/jour, à titrer progressivement (25-50-100-150 etc.)
- Problème de tolérabilité
- Effets secondaires: trouble de la mémoire et de la concentration, vertiges, prurit, sensations cutanées anormales, paresthésies, insomnie, modification du goût, anorexie, suicidalité
- Elimination urinaire

Traitements moins connus...: ondansetron (dia

C. Hanak)

Ondansetron Zofran® et alcool

- Antagoniste des récepteurs à sérotonine 5-HT-3, module la libération de dopamine
- Traitement des nausées et vomissements
- Effets secondaires: céphalées, constipation, augmentation des transaminases
- 4 µg/kg 2x/j
- Réduction des paramètres alcool (jours de consommation d'alcool, jour de consommation sévère) dans les formes à début précoce (Johnson, American Journal of Psychiatry, 2010 et 2011)
- Effet lié à un polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine (Johnson et al, AJP, 2013)