

UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2011

N°

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

Constance ALEXANDRE DUBROEUCQ

née le 17 juin 1983 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2011

ALCOOL ET BACLOFENE : ETUDE SUR 132 PATIENTS

SUIVIS PENDANT UN AN EN AMBULATOIRE

JURY :

Président du Jury : Madame le Professeur C. Le Jeune

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur P Jaury

Monsieur le Professeur H. J. Aubin

Monsieur le Docteur R. de Beaurepaire

Monsieur le Docteur L. Rigal

RESUME

Comparé aux ravages de l'alcoolisme, l'efficacité des traitements médicamenteux est modeste. D'après les résultats d'études préliminaires, le baclofène apparaît comme d'autant plus prometteur qu'il est utilisé à haute dose. Cette étude analyse l'efficacité à un an et la tolérance du baclofène à haute dose chez les alcooliques.

Les patients chez qui le baclofène a été initié il y a plus d'un an par deux médecins ont été analysés.

181 patients ont été inclus et 132 patients analysés (4 décès, 45 perdus de vue) : 62,9% d'hommes ; âge moyen 47,3 ans, prise d'alcool moyenne 192 g/j ; 85% avaient déjà essayé un médicament contre l'alcoolisme.

Un an après mise sous traitement, 80% des patients avaient une consommation adaptée dont 60% d'abstinents. En intention de traiter : 60% avaient une consommation adaptée dont 44% d'abstinents pour une dose moyenne de 129mg/j. Des effets indésirables transitoires et mineurs ont été rapportés par 85% des patients.

Ces résultats très encourageants demandent à être confirmés dans un essai randomisé contrôlé.

Some evidence suggest that high-dose of baclofen, could be a promising treatment for alcoholic patients. In this study, our aim was to investigate the efficacy and tolerability of high-dose baclofen in alcoholic patients.

All alcoholic patients to whom two ambulatory practitioners initiated more than one year before a baclofen treatment were analyzed.

181 patients have been included and 132 analyzed: mostly male (62.9%); had mean age 47.3 years; mean alcohol intake 192g/day; 85% had already tried a medication for alcoholism.

One year after baclofen initiation: 80% of the patients were abstinent or had consumption adapted. ITT: 60% had consumption adapted which 44% are abstinent for an average dose of 129 mg/day. Minor and transient adverse effects have been reported by 85% of patients.

These very encouraging results require to be confirmed in a randomized controlled trial.

DISCIPLINE

Doctorat en médecine générale

MOTS CLES

Alcool, Baclofène, Médecine Générale, Craving

UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS V)

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

15 rue de l'Ecole de Médecine

75270 PARIS CEDEX 06

Remerciements

A madame le Professeur Claire Le Jeune

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A monsieur le Professeur Philippe Jaury

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir dirigé cette thèse. Vous m'avez fait découvrir un sujet passionnant. Je vous remercie de votre grande disponibilité et de vos conseils avisés durant le travail.

A monsieur le Professeur Henri-Jean Aubin

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A monsieur le Docteur Renaud de Beaurepaire

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour vos précieux conseils et pour votre disponibilité.

A monsieur le Docteur Laurent Rigal

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Encore un grand merci pour votre aide avec les statistiques et vos remarques si précieuses.

A monsieur le Professeur Olivier Ameisen.

Vous nous avez ouvert la voie, cette thèse n'aurait pas existé sans votre expérience et vos travaux.

Merci à ma maman, pour sa patience depuis des années et pour ses relectures.

Merci à mes grands parents qui doivent être fiers de moi là haut : mamie, je ne t'oublie pas.

Merci à ma famille : Valérie, Nicolas, Antoine, Victoire, Pierre et Françoise, pour leur soutien depuis des années.

Merci à Emilie : ma binôme d'externat, d'internat. Pour ces heures passées au téléphone pour s'encourager mutuellement : c'est à toi d'assurer maintenant !

Merci à mes maitres de stage durant tout mon internat qui m'ont tant appris.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu connaître au long de mes stages hospitaliers. Carine, Laura, Sabine : restez vous même les filles !

Merci à Charles, mon bibi, pour ces années de patience. Je t'aime.

Abréviations :

ACQ : Alcohol Craving Questionnaire

ALAT : Alanine Aminotransferase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ASAT : Aspartate Aminotransferase

CAMTEA : Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie

CDT : Carbohydre Deficient Transferrin

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies, 10^e édition

CMP : Centre Médico-Psychiatrique

DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition

DSM V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^{ème} édition

EMA : European Medicines Agency

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

GGT : Gamma Glutamyl Transferase

HAS : Haute Autorité de Santé

LCCR: Lubeck Craving Scale

OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SFA : Société Française d'Alcoologie

SPMI : Système de Pompe à Médicament Implantable

TP : Temps de Prothrombine

VGM : Volume Globulaire Moyen

Table des matières

<u>INTRODUCTION : ALCOOLISME, MISE AU POINT</u>	7
<u>1. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES CONSOMMATIONS D'ALCOOL</u>	8
1.1 : REPÈRES DE CONSOMMATION DÉFINIS PAR L'OMS	9
1.2 : CLASSIFICATION DSM IV	10
<u>2. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'ALCOOLODÉPENDANCE</u>	12
2.1 : GGT (GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE)	12
2.2 : LE VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (VGM)	12
2.3 : CDT (CARBOHYDRATE DEFICIENT TRANSFERRIN)	13
2.4 : TRANSAMINASES	14
2.5 : LA FERRITINE.....	15
<u>3. LA NOTION DE CRAVING</u>	16
3.1 : ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES DU CRAVING.....	16
3.2 : LES DIFFÉRENTS MOYENS DE MESURER LE CRAVING	17
<u>4. LES MÉDICAMENTS POUR LUTTER CONTRE L'ALCOOLISME</u>	19
4.1 : L'ACAMPROSATE (AOTAL®).....	19
4.2 : LA NALTREXONE (REVIA®)	20
4.3 : LE DISULFIRAM (ESPERAL®).....	22
4.4 : LE TOPIRAMATE (EPITOMAX®).....	23
<u>BACLOFENE</u>	24
<u>1. PHARMACOLOGIE</u>	24
1.1 : ABSORPTION	25
1.2 : DEMI-VIE.....	25
1.3 : MÉTABOLISME	25
1.4 : ÉLIMINATION	25
<u>2. INDICATIONS</u>	26
2.1 : DOSAGE	27
2.2 : MISE EN GARDE ET PRÉCAUTION D'EMPLOI.....	27
<u>3. CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES</u>	28
<u>4. HISTORIQUE DE L'EMPLOI DU BACLOFÈNE POUR L'ALCOOL</u>	31
<u>5. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</u>	34
<u>MATERIELS ET METHODE</u>	35
<u>1. TYPE D'ÉTUDE</u>	35
<u>2. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE</u>	36
2.1 : CRITÈRES ÉTUDIÉS.....	36
2.2 : SURVEILLANCE DES CRITÈRES AU COURS DE L'ÉTUDE.....	36
<u>3. STATISTIQUES</u>	37
<u>RESULTATS</u>	38
<u>1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE</u>	38
1.1 : NOMBRE DE SUJETS INCLUS.....	38
1.2 : SEX RATIO	39
1.3 : ÂGE DE LA POPULATION	39
1.4 : RÉPARTITION EN FONCTION DE LA SITUATION FAMILIALE	40
1.5 : RÉPARTITION EN FONCTION DE L'ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE	41
1.6 : LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES PRINCIPALEMENT RENCONTRÉS.....	41
1.7 : TRAITEMENTS PSYCHOTROPES	42
1.8 : LES AUTRES ADDICTIONS (HORS ALCOOL)	42
<u>2/ DONNÉES CONCERNANT LES PATIENTS ET L'ALCOOL</u>	43

2.1 : PRISE D'ALCOOL.....	43
2.2 : TRAITEMENTS ET CURES FAITS ANTÉRIEUREMENT.....	43
<u>3/ ETUDE DE LA PRISE DU BACLOFÈNE</u>	45
3.1 : POSOLOGIE MOYENNE.....	45
3.2 : RÉPARTITION DE LA DOSE DE BACLOFÈNE EN FONCTION DU POIDS.....	46
3.3 : RÉSULTATS SUR LA CONSOMMATION ALCOOLIQUE À 1 AN	47
3.4 : IMPACT DU BACLOFÈNE SUR LE CRAVING	48
3.5 : EFFETS INDÉSIRABLES RECENSÉS DU BACLOFÈNE.....	48
3.6 : BILAN BIOLOGIQUE APRÈS UN AN SOUS BACLOFÈNE	50
3.7 : FACTEURS INFLUENÇANT L'ÉCHEC DU TRAITEMENT.....	50
<u>DISCUSSION</u>	52
<u>1. SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS</u>	52
<u>2. INTÉRÊTS ET LIMITES DE L'ÉTUDE</u>	53
2.1 : INTÉRÊTS DE L'ÉTUDE :	53
2.2 : PRINCIPAUX BIAIS :	54
2.3 : ETUDE DE LA MÉTHODOLOGIE :	55
<u>3. COMPARAISON PAR RAPPORT À LA LITTÉRATURE</u>	57
<u>4. PERSPECTIVES</u>	57
<u>CONCLUSION</u>	58
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	59
<u>ANNEXES</u>	63
<u>RESUME</u>	70

INTRODUCTION : ALCOOLISME, MISE AU POINT

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée en France, même si sa consommation diminue depuis 40 ans. Avec 13 millions de consommateurs réguliers, la France est en 2003 le sixième pays le plus consommateur d'alcool selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), majoritairement sous forme de vin (60 %).

Près de 10 millions de Français consomment de l'alcool au moins trois fois par semaine et 6,4 millions tous les jours. Parmi ces consommateurs quotidiens, on compte près de trois fois plus d'hommes que de femmes. La proportion d'utilisateurs quotidiens d'alcool se différencie également suivant l'âge puisqu'elle concerne 56 % des hommes et 23 % des femmes entre 65 et 75 ans contre 5 % des hommes et moins de 1% des femmes entre 20 et 25 ans (1)

En plus de la dépendance qu'il peut engendrer, l'alcool peut être responsable de manifestations morbides aiguës (troubles du comportement à l'origine de prise de risques et d'accidents) ou chroniques (cirrhose, atteintes neurologiques, cancers des voies aérodigestives supérieures). L'impact d'une consommation d'alcool sur la mortalité est difficile à mesurer car il peut intervenir directement sur la mortalité ou indirectement en tant que facteur aggravant de nombreuses pathologies. Ainsi l'Inserm, en se fondant sur trois catégories de décès directement imputables à l'alcool (cirrhose, cancers des voies aérodigestives supérieures et psychose alcoolique) a recensé 22 200 décès en 2002 alors qu'en considérant l'ensemble des décès où l'alcool pourrait intervenir comme « cause associée », 45 000 décès avaient été comptabilisés en 1995 (2). Il est également reconnu que l'usage abusif d'alcool est associé à certains problèmes sociaux tels la négligence ou la violence familiale.

Le médecin généraliste a une place primordiale pour le dépistage et la prise en charge des patients présentant une alcoolodépendance : 1/5^e des patients qui consultent ont un problème avec l'alcool (1/4 d'hommes, 1/10^e de femmes) (3)

1. définition et classification des consommations d'alcool

La Société Française d'Alcoologie (SFA), dans ses recommandations pour la pratique clinique publiées en 2001 et validées par l'Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé (ANAES), actuellement la Haute Autorité de Santé (HAS), redéfinit le vocabulaire lié à l'alcool (4) (5) en s'appuyant sur un modèle médical, sans doute réducteur mais pratique.

Le non-usage est défini par une absence de consommation de boissons alcoolisées. Le non-usage peut être primaire ou secondaire. Dans ce dernier cas, on parle d'abstinence.

L'usage est défini par toute conduite d'alcoolisation ne posant pas de problème pour autant que la consommation reste modérée, c'est-à-dire inférieure ou égale aux seuils de dangerosité définis par l'OMS et prise en dehors de toute situation à risque ou de risque individuel particulier.

Le mésusage : la SFA définit trois groupes de « consommateurs à problèmes » ou trois conduites d'alcoolisation problématique :

L'usage à risque caractérise toute conduite d'alcoolisation, ponctuelle ou régulière, où la consommation est supérieure aux seuils définis par l'OMS, et non encore associée à un quelconque dommage médical, psychique ou social, et/ou à une dépendance, mais susceptible d'en induire à court, moyen et/ou long terme. L'usage à risque inclut également les consommations égales ou même inférieures aux seuils de l'OMS lorsqu'elles sont prises dans une situation à risque (conduite de véhicules, travail sur machines dangereuses ou à un poste de sécurité, ... situations qui requièrent vigilance et attention) et/ou lorsqu'il existe un risque individuel particulier (consommation d'autres produits psychoactifs susceptibles de potentialiser les effets de l'alcool, pathologies organiques et/ou psychiatriques associées, notamment celles qui exigent un traitement médicamenteux, modification de la tolérance du

consommateur en raison de son sexe, de son âge, de son faible poids, de situations psychologiques ou physiologiques particulières – état de fatigue et surtout grossesse-).

L'usage nocif caractérise une consommation d'alcool induisant des dommages somatiques, psycho-affectifs ou sociaux, en l'absence de dépendance. Cette catégorie correspond à la définition de l'utilisation nocive à la santé de la CIM 10 ou abus de la classification DSM IV.

L'usage avec dépendance de l'alcool (ou alcoolodépendance) caractérise la perte de liberté de s'abstenir de consommer, et le fait de poursuivre la consommation, tout en étant conscient des conséquences négatives. On distingue schématiquement la dépendance physique qui se traduit cliniquement par l'installation d'une tolérance et des signes de sevrage à l'arrêt de la consommation d'alcool, et la dépendance psychique qui se traduit par une pulsion à consommer des boissons alcoolisées pour en retrouver les effets. Le diagnostic de dépendance n'est pas toujours facile à porter. C'est pourquoi, on se réfère aux critères du DSM IV.

1.1 : Repères de consommation définis par l'OMS

L'OMS a émis des recommandations reconnues au niveau international pour une consommation à moindre risque. Elles s'appuient sur l' « unité alcool » qui équivaut à un verre standard, dont le contenu en alcool pur est égal à dix grammes.



Figure 1 : équivalence en alcool selon l’OMS

La consommation régulière ne doit pas dépasser deux unités d'alcool par jour pour les femmes soit maximum quatorze verres par semaine et trois unités d'alcool par jour pour les hommes soit maximum vingt-et-un verres par semaine. L’OMS recommande au moins un jour par semaine sans boisson alcoolique.

La consommation occasionnelle ne doit pas dépasser quatre unités d'alcool en une seule occasion.

1.2 : Classification DSM IV

Actuellement les impératifs de santé publique plaident en faveur d'outils internationaux validés qui facilitent la comparaison des populations traitées et l'évaluation des interventions. L’un des outils les plus utilisés en milieu clinique est le DSM IV, valide et reproductible, recommandé au niveau international, qui permet la distinction entre abus et dépendance. Les différents tableaux des définitions du DSM IV sont les suivants :

Dépendance : mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- **Tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :

. besoin de quantités notamment plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,

. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

- **Sevrage** caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

. syndrome de sevrage caractéristique,

. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- La substance est souvent prise en **quantité plus importante** ou pendant une période plus prolongée que prévue.

- Il y a un **désir persistant**, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.

- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets.

- Les activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.

Il est à noter que le DSM V vient d'être mis en ligne pour une sortie prochaine ; les définitions sont rapportées en annexe.

2. Les marqueurs biologiques de l'alcoolodépendance

2.1 : GGT (gamma glutamyl transferase)

Il s'agit d'une enzyme de membrane qui intervient dans le métabolisme du glutathion. Elle est présente dans de nombreux organes : les reins, le pancréas, le foie, le duodénum et l'intestin grêle. Son taux plasmatique physiologique est d'origine hépatique.

Il augmente sous l'effet de l'alcool, mais aussi sous l'effet de multiples médicaments et produits industriels. L'obésité, certains cancers, maladies hépatiques ainsi que le diabète peuvent également faire augmenter la GGT.

Pour augmenter le taux de GGT, une alcoolisation quotidienne supérieure à 80 g par jour durant au moins trois semaines est nécessaire, avec de grandes variations liées à la vulnérabilité hépatique individuelle (Société Française d'Alcoologie, 2001). Il diminue de façon constante en cas de retour à l'usage environ de moitié tous les quinze jours.

L'augmentation du taux de GGT ne peut être corrélée au niveau d'intoxication.

Sa demi-vie est de 3 semaines.

Sa spécificité n'étant que de 50%, il est nécessaire de doser d'autres marqueurs pour repérer une consommation nocive.

La sensibilité est de 70% (6).

2.2 : Le volume globulaire moyen (VGM)

Il dépasse les 100 μ 3 au cours des consommations élevées d'alcool.

La durée de vie des hématies étant de 90 jours, il existe donc une variation très lente du VGM lors des consommations d'alcool.

Les faux positifs sont la grossesse, l'âge, la cirrhose, le tabac, une réticulocytose, un déficit en vitamine B9 et/ou B12 et certains médicaments. Sa spécificité (70 à 90 %) mais surtout sa faible sensibilité (60 %) en font seul un marqueur, peu coûteux, simple mais médiocre de l'alcoolisation chronique. (7)

2.3 : CDT (carbohydrate déficient transferrin)

Il s'agit de la transferrine désialylée. 80% des molécules de transferrine comportent 2 chaînes de polysaccharides se terminant par 4 résidus terminaux d'acide sialique.

Lors des consommations élevées d'alcool, cette forme diminue au profit d'une forme désialylée.

Il augmente au bout de 3 jours après le début de la consommation, mais avec une forte disparité individuelle.

Sa demi-vie est de 15 jours.

Il existe peu d'autres causes d'élévation de la CDT : la grossesse, la maladie des glycoprotéines, des variants génétiques, la cirrhose biliaire primitive, les hépatites chroniques actives et l'insuffisance hépatique grave. (8)

Sa sensibilité (80 à 90 %) et sa spécificité (80 à 90 %) en font un marqueur très important.

Pour améliorer la spécificité, nous pouvons associer GGT et CDT :

L'association de ces 2 marqueurs permet d'augmenter la sensibilité à 90% et la spécificité à 98% (9)

D'après les recommandations de la Société Française d'Alcoologie, ces marqueurs biologiques (CDT et GGT) sont à utiliser :

- pour renforcer la présomption clinique d'un mésusage de l'alcool;

- pour servir de « marqueurs objectifs d'alcoolisation » vis-à-vis du patient, permettant de le revoir et d'aborder à nouveau le problème avec des arguments médicaux supplémentaires;
- et pour suivre, après le sevrage, l'abstinence et les éventuelles ré-alcoolisation (essentiellement la CDT dans ce cas-là).

2.4 : Transaminases

L'aspartate aminotransferase (ASAT)

Cette enzyme catalyse le transfert réversible d'un groupement aminé de l'acide aspartique à l'acide alphacétoglutarique pour former l'acide glutamique et l'acide oxaloacétique. Elle est présente dans la plupart des cellules des eucaryotes et participe au shunt acide malique-acide aspartique. Un taux élevé d'ASAT montre une altération hépatique plutôt qu'une consommation excessive d'alcool.

L'alanine aminotransferase (ALAT)

Cette enzyme est trouvée presque exclusivement dans le cytoplasme hépatique et est impliquée dans le métabolisme des acides aminés. L'ALAT peut être libérée dans le sang comme la conséquence d'une augmentation de la perméabilité membranaire ou d'une nécrose membranaire, secondaire à une altération des hépatocytes.

Les deux enzymes ASAT et ALAT ont été utilisées comme marqueurs biologiques d'une alcoolisation chronique. Les concentrations sériques de ces enzymes augmentent dans ces conditions, probablement comme la cytolyse hépatique. Ces enzymes, comme la GGT ne sont pas assez sensibles pour détecter la totalité des problèmes liés à l'alcool. Cependant, il a été montré que le rapport ASAT/ALAT peut être utilisé pour distinguer une hépatopathie liée à l'alcool d'une autre hépatopathie. Comme la valeur de l'ASAT est souvent plus grande que la valeur de l'ALAT dans les hépatopathies alcooliques, un rapport supérieur à 2 suggère que l'alcool pourrait être à l'origine de l'hépatopathie (10).

2.5 : La ferritine

Une hyperferritinémie (parfois $>1000 \mu\text{g/L}$) est observable chez l'alcoolique en l'absence de toute cytolysse et de surcharge en fer (du fait d'une stimulation de synthèse de la ferritine par l'alcool), associée dans la moitié des cas à une hypersidérémie. Après sevrage, le fer se normalise en moins d'une semaine alors que la décroissance de la ferritine est plus lente pour se stabiliser après trois mois d'abstinence. En pratique, il faut donc réfréner la pratique du taux de ferritine en situation d'alcoolisme aigu et/ou chronique sous peine d'avoir nombre de faux diagnostics d'hémochromatose **(11)** ;

3. la notion de craving

Le craving (de l'anglais « désir ardent, appétit insatiable ») est une impulsion à rechercher le produit et à le consommer de façon compulsive. Il n'y a pas de traduction idéale en langue française.

Il s'agit d'une sensation de très forte intensité, comparable à la soif ou à la faim. Ce désir similaire aux besoins naturels est une construction psycho-comportementale.

Cela se traduit par une envie violente de consommer la substance dont on est dépendant.

Il évolue généralement par accès avec extinction spontanée. Plus rarement, il peut continuer avec des fluctuations. Il est lié à des mécanismes neurobiologiques spécifiques des dépendances. Il est le reflet de la dépendance psychologique

Aspect émotionnel du craving : mal-être intense, envie de reconsommer, parfois accompagné de symptômes de manque physique.

Aspect cognitif: perte temporaire de la capacité de raisonner, de se remémorer les informations habituellement bien intégrées sur la dépendance. Illusion que la reconsommation ne sera que ponctuelle, que le craving disparaîtra, et que sans reconsommation l'accès de craving sera sans fin

Le craving est une cause majeure de rechute : plus il est élevé, plus la rechute est probable.
(12)

3.1 : Aspects neurobiologiques du craving

Dimension de «récompense » (« hédoniste ») (13)

Cette première dimension désigne le craving pour les propriétés gratifiantes et stimulantes de l'alcool. Celles-ci résultent d'un dysfonctionnement du système dopaminergique/opioïdérique.

Dimension de « soulagement »

Il s'agit du craving d'apaisement de tension, d'une excitation ou d'une symptomatologie de sevrage. Il résulte d'un dysfonctionnement du système GABAergique et glutamatergique

Dimension « obsessionnelle »

Ce craving est défini par le manque de contrôle exercé sur l'intrusion de pensées obsédantes concernant la consommation d'alcool par les difficultés de fonctionnement qui en résultent. Il résulte d'un dysfonctionnement de la neurotransmission sérotoninergique.

3.2 : Les différents moyens de mesurer le craving

Il existe de multiples moyens de mesures, tous étant des moyens subjectifs (14)

Nous en retenons 4 (les plus utilisées) :

Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton et al. 1995) :

Il s'agit d'un questionnaire comportant 14 items sous forme d'auto-questionnaire. Ils déterminent deux sous-échelles de compulsion et d'obsession et un score total représentant le craving sur une à deux semaines.

Les questions se répartissent de la façon suivante :

Une question sur l'intensité du désir

Sept questions sur l'intensité de la compulsion et l'obsession pour l'alcool.

Quatre questions sur le contrôle de la pensée.

Deux questions sur la quantité l'alcool prise.

Le score maximal est de 10 points (voir annexe 2).

LCCR (Lubeck craving scale) (Veltrup, 1994) :

Il s'agit d'un auto-questionnaire de 10 questions avec plusieurs sous-items.

Au final, il en résulte pas moins de 98 réponses.

La période étudiée par cette échelle étudie le craving sur les trois dernières années.

Du fait des nombreuses réponses à fournir, il n'est que très peu utilisé en pratique.

Alcohol Craving Questionnaire (ACQ) (Singleton, 1994) :

Il comporte 47 items dont le score est établi à l'aide d'échelle visuelle analogique à 7 points (échelle de Likert). Chaque item renvoie à l'une des dimensions considérées comme représentatives du craving : désir de boire, intensification de boire, perte du contrôle de la consommation d'alcool, anticipation des effets bénéfiques de l'alcoolisation et recherche d'un soulagement vis-à-vis de symptômes de sevrage ou d'affects négatifs.

Ordinal Craving Scale :

La craving peut être mesuré à l'aide d'échelle visuelle analogique semblable à celle utilisée pour mesurer l'intensité de la douleur.

On peut mesurer de 0 à 10 ou de 0 à 7 (échelle de Likert).

Ces échelles ont l'avantage d'une utilisation clinique et pratique efficace mais ne rendent pas compte des aspects partiels du phénomène de craving à cause de son aspect unidimensionnel.

Du fait de sa simplicité d'utilisation, c'est celle la plus utilisée dans les études.

4. Les médicaments pour lutter contre l'alcoolisme

Actuellement, 2 médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché en France dans l'aide et le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant : l'acamprosate et la naltrexone.

Un autre médicament est utilisé dans la prévention des rechutes de l'alcoolodépendance : le disulfiram.

4.1 : L'acamprosate (Aotal®)

Dérivé calcique de synthèse de l'homotaurine, l'Acamprosate est une molécule proche de la taurine, agoniste de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Le GABA pourrait diminuer la consommation d'alcool au moyen de trois mécanismes : une stimulation des récepteurs GABA, une action sur le système opioïde et une action sur les membranes cellulaires.

Il se prescrit jusqu'à 9 comprimés par jour, répartis en 3 prises.

Les principaux effets secondaires répertoriés sont : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements.

En 2004, une méta analyse reprend 17 études en double aveugle, comprenant en tout 4000 patients. (15)

Nous notons une abstinence continue à 6 mois chez 36% des patients sous acamprosate versus 23% pour le groupe placebo ($p < 0,01$). Il faut traiter 7,5 patients pour avoir un abstinent.

A un an, nous obtenons chez 1600 patients une abstinence chez 23% des patients sous acamprosate versus 13 pour le placebo ($p < 0,01$).

Nous notons peu d'effets secondaires (diarrhée, dose dépendante, qui régresse en quelques jours). Par contre il y a peu d'effet sur le craving.

Début 2011, la collection Cochrane a fait une revue de littérature recensant 6915 patients sur des études allant de 2 à 12 mois. **(16)**

En comparaison au placebo, l'acamprosate augmente significativement l'abstinence continue rapportée par les patients (25% versus 17%) et le nb de jours d'abstinence cumulés (11 jours de plus), mais n'a pas d'effet sur la proportion d'alcoolisations massives, ni sur le taux de GGT.

Les études réalisées à l'extérieur de l'Europe ne rapportent pas de résultats significatifs de l'acamprosate. Les raisons qui pourraient expliquer l'absence de résultats significatifs dans les études réalisées à l'extérieur de l'Europe peuvent être qu'une des 5 études ne nécessitait pas d'abstinence avant le début du traitement et que 3 autres études étaient de faible envergure.

Nous notons peu d'effets secondaires (diarrhée, dose dépendante, qui régresse en quelques jours). Par contre il y a peu d'effet sur le craving.

4.2 : La naltrexone (Revia®)

Il s'agit d'un antagoniste opiacé agissant préférentiellement sur les récepteurs de type μ .

En se fixant sur les récepteurs opioïdes, la naltrexone bloque le relargage de dopamine et diminue les effets de plaisir et de récompense de l'alcool.

En 2004 Bouza et coll. ont étudié la naltrexone ainsi que l'acamprosate dans une méta analyse de 33 études. Nous notons que la naltrexone diminue la rechute par rapport au placebo (OR : 0,62) mais il n'y pas d'effet significatif sur l'abstinence à court terme. Les données sont insuffisantes pour juger de l'efficacité au long terme (c'est à dire à un an) **(17)**

La collaboration Cochrane **(18)** a établi une revue de littérature en 2011: recensement de 7793 patients sur 50 études dont l'étude COMBINE **(19) (20)**, la plus grande en nombre de patients.

La naltrexone diminue le risque de 17 % de consommer excessivement par rapport au groupe contrôle et augmente de 4% les jours sans consommation.

Il existe également une diminution du GGT de 10 points en moyenne après traitement.

Par contre, il existe de nombreux effets secondaires.

A un an, les patients sous naltrexone ont 14% de risque en moins de retomber dans un alcoolisme massif, et 6% de risque en moins de reconsommer de l'alcool.

Quand il y a de nouveau consommation d'alcool, les patients sous naltrexone consomment 10 grammes de moins que les patients sous placebo.

Naltrexone versus acamprosate :

La Cochrane a évalué 3 études dont l'étude COMBINE évaluant l'efficacité des 2 molécules.

Il n'y a pas de différence significative sur les critères principaux (abstinence, réalcoolisation massive).

La naltrexone entraîne plus d'effets indésirables que l'acamprosate, en particulier nausée et somnolence. Du fait de ces effets secondaires, les patients sous naltrexone ont plus de risque d'arrêter le traitement de façon précoce.

4.3 : Le disulfiram (Esperal®)

L'Esperal® (disulfiram) n'a pas d'AMM dans le cadre de l'aide au maintien de l'abstinence, mais dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance (21) (22)

Ingéré avant la consommation d'alcool, il peut aider à déconditionner le patient alcoolique en provoquant chez lui la peur d'une réaction d'aversion s'il prend de l'alcool. Cette réaction est attribuable au fait que ce médicament interfère avec le processus normal de dégradation de l'alcool en inhibant la production d'une enzyme hépatique, l'aldéhyde déshydrogenase qui entre en jeu dans le métabolisme de l'acétaldéhyde, produit intermédiaire de l'oxydation de l'alcool. La consommation d'alcool entraîne donc une accumulation d'acétaldéhyde dans le sang, ce qui se traduit par un effet antabuse : flush, bouffée vasomotrice, vasodilatation, céphalée (pulsatile), nausée, vomissement, tachycardie, dyspnée, hypersudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, lipothymie, modification de l'électrocardiogramme, douleur thoracique, confusion mentale et ataxie. D'autres effets, plus graves, peuvent apparaître: dépression respiratoire, confusion, ataxie, insuffisance cardiaque congestive, crise d'épilepsie, ces effets pouvant conduire au décès (23).

L'agence canadienne du médicament a évalué 12 essais ouverts et 2 observations étudiant le disulfiram entre 2004 et 2010 (24). Le disulfiram a été comparé avec des méthodes pharmacologiques (acamprosate, naltrexone et topiramate).

On en conclut que le disulfiram n'est pas supérieur aux autres molécules étudiées.

Par ailleurs, un des problèmes souvent évoqué est que l'évaluation de l'efficacité de disulfirame serait méthodologiquement limitée par l'impossibilité de mener des études en double aveugle puisque les patients peuvent aisément vérifier (en consommant de l'alcool) s'ils appartiennent au groupe disulfirame ou placebo. Si on considère déjà ce biais méthodologique, qui devrait normalement jouer à l'avantage du disulfirame, le résultat décevant des études devrait peser encore plus lourd en défaveur de cette substance

4.4 : Le topiramate (Epitomax®)

Le topiramate est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées (toniques, cloniques ou tonico-cloniques) et des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et chez l'enfant, en monothérapie ou en traitement adjuvant d'un autre antiépileptique.

L'activité antiépileptique du topiramate relève de trois propriétés principales : il bloque les canaux sodiques voltage-dépendants, il potentialise l'action du GABA (acide gamma-aminobutyrique), il bloque l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kainate/AMPA

Par ailleurs, le topiramate est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

L'alcool augmente l'activité GABA-ergique. Lors de consommation chronique d'alcool, on observe une diminution du nombre de récepteurs GABA. Du fait de son action sur le système GABA-ergique, il a été étudié sur la pathologie alcoolique (Hors AMM) **(25) (26)**

Une étude randomisée, en double-aveugle versus placebo, a évalué l'efficacité du topiramate **(27)**. Cette étude, d'une durée de 12 semaines, concernait 150 patients diagnostiqués comme ayant une dépendance à l'alcool selon le DSM-IV. Les patients qui ont reçu le topiramate ont commencé leur traitement à raison de 25 mg par jour. La dose maximale atteinte était de 300 mg par jour. À la fin de l'étude, le topiramate avait réduit le nombre de consommations par jour de 6,24 comparativement à 3,36 pour le placebo. De plus, cette molécule a réduit le nombre de jours de consommation importante de 60 % alors que le placebo ne l'a réduit que de 33 %. Enfin, le topiramate a augmenté le nombre de jours d'abstinence de 44 % comparativement à 18 % pour le placebo.

La limite de l'utilisation du topiramate est les importants effets secondaires que ce dernier entraîne (problèmes de coordination, troubles de concentration, ralentissement psychomoteur, confusion et pertes de mémoire, étourdissement, fatigue, picotements, somnolence) **(28)**

BACLOFENE

1. pharmacologie

Le baclofène, à l'origine commercialisé sous le nom de Lioréal®, est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). C'est un myorelaxant à point d'impact médullaire agoniste du récepteur GABA_B inhibant les réflexes mono- et polysynaptiques au travers de la moelle épinière dont l'effet se concentre sur la relaxation des muscles squelettiques. (29)

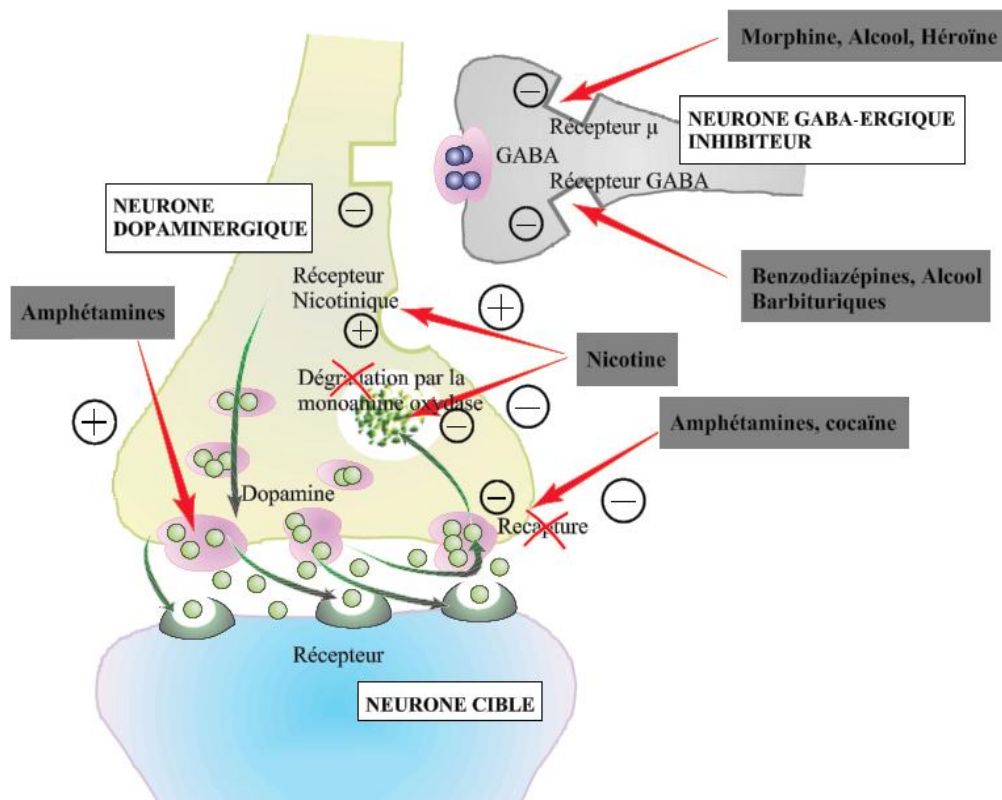


Figure 3 : physiologie des récepteurs GABA (30)

1.1 : Absorption

Le baclofène est rapidement absorbé et est largement distribué dans tout l'organisme. La biotransformation est très limitée de sorte que l'essentiel (85%) du principe actif est évacué sans transformation, essentiellement dans les urines.

1.2 : Demi-Vie

La demi-vie est comprise entre 3 et 4 heures.

1.3 : Métabolisme

Le baclofène a une liaison aux protéines plasmatiques: 30% environ. Le pic sérique est atteint entre 2 et 4 h. 85% de la dose sont éliminés sous forme intacte. 15% sont métabolisés, principalement par désamination.

1.4 : Élimination

Lors de la prise par voie orale d'une dose de 40 mg, 80% de la dose sont excrétés en 24 h, principalement par voie rénale et sous forme non métabolisée. Une faible proportion est éliminée par voie fécale. A noter qu'il n'y a pas d'élimination hépatique : il n'est donc pas hépatotoxique et peut donc être administré à des insuffisants hépatiques **(31)**

2. Indications

Il s'agit d'un myorelaxant d'action centrale utilisé pour combattre :

- les contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- les contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- les contractures spastiques d'origine cérébrale.

Il existe en France une forme **per os** sous forme de comprimés de 10 mg et sous une forme **intrathécale**.

Le baclofène est utilisé à la dose maximale de 75 mg par jour per os en ambulatoire et 120 mg à l'hôpital. A partir de cette dose, si la spasticité n'est pas suffisamment contrôlée, les neurologues sont tenus de recourir à la voie intrathécale qui a reçu son AMM pour la spasticité réfractaire au baclofène par voie orale.

Sous forme intrathécale, une première dose d'essai du médicament est injectée par ponction lombaire pour en évaluer l'effet. Ensuite, l'administration à long terme du médicament se fait au moyen de la pompe et d'un cathéter sous-cutané, la dose administrée étant ajustée à l'aide d'un programmeur externe par le médecin en fonction des besoins du patient. Cette technique est particulièrement utilisée chez les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques ayant des spasmes douloureux qui ne peuvent être soignés par le baclofène en comprimés ou chez les patients atteints d'une diplégie spastique qui est une forme d'infirmité motrice cérébrale dans laquelle la gestion des spasmes est facilitée par une administration régulière du médicament au travers d'un système de pompe à médicament implantable (SPMI).

2.1 : Dosage

L'action typique du médicament et la gestion de ses effets secondaires nécessitent impérativement de procéder par augmentation progressive des doses. La dose de départ est généralement de 3 x 5 mg pour les 3 premiers jours. Puis de 3 x 10 mg les 3 jours suivants. Et ainsi de suite par paliers de 10 mg jusqu'à obtention de la dose efficace. L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du baclofène autorise jusqu'à 75 mg par jour en ambulatoire.

La prescription de doses supérieures est cependant courante. Des neurologues des Universités Albert Einstein (32) et Columbia (33) ont réalisé des expérimentations sur plusieurs années utilisant le baclofène à doses élevées (jusqu'à 300 mg par jour) sur des patients atteints de spasticité plus rebelle.

Aucun cas de décès n'a été rapporté après un surdosage de baclofène par voie orale (un cas sous forme intrathécale). Les principaux effets d'une prise massive de baclofène (jusqu'à 2g) sont : bradycardie, hypotension, dépression respiratoire.

2.2 : Mise en garde et précaution d'emploi

Il est non indiqué en cas d'états athétosiques, de maladie de Parkinson.

Il est fortement déconseillé en cas de spasme musculaire d'origine rhumatismale.

Il est à éviter lors de: troubles psychotiques, schizophrénie, état confusionnel (risque d'aggravation des manifestations neurologiques), hypertonie sphinctérienne (risque de rétention d'urines),

Il faut effectuer une surveillance médicale lors de: ulcère digestif, affection vasculo-cérébrale, insuffisance respiratoire, diabète ou atteintes hépatiques (en contrôlant régulièrement : transaminases, phosphatases alcalines, glycémie).

Il ne doit pas être prescrit en cas d'épilepsie en respectant strictement la posologie et le mode de sevrage.

En cas de diabète, d'atteintes hépatiques, il faut doser régulièrement les transaminases, phosphatases alcalines et glycémie.

Il faut déconseiller fortement l'arrêt brutal de la cure (risque de: confusions, désordres psychotiques ou maniaques ou paranoïdes, hallucinations, convulsions).

Sauf signes de surdosage, le sevrage doit durer environ 2 semaines ;

3. Contre-indications et effets indésirables

CONTRE-INDICATION ABSOLUE:

En cas d'hypersensibilité connue au baclofène.

Chez les enfants de moins de 6 ans : cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée avant cet âge (risque de fausse route).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.

Pendant la grossesse : administré par voie orale le baclofène traverse le placenta. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du baclofène est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse.

PENDANT L'ALLAITEMENT

Le dosage de baclofène dans le lait maternel est faible, il peut donc être administré à des femmes allaitantes **(34)**

EFFETS INDESIRABLES

Ils surviennent principalement au début du traitement, lorsqu'on augmente trop rapidement la posologie ou lorsqu'on utilise des doses élevées. Ils sont souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie ; ils imposent rarement l'arrêt du traitement.

En cas d'antécédent psychiatrique ou de trouble vasculaire cérébral ou bien chez les personnes âgées, ils peuvent être plus sévères.

- Système nerveux central

On observe fréquemment une somnolence surtout en début du traitement, Occasionnellement, ou rarement on note une sécheresse de la bouche, une dépression respiratoire, une asthénie, une confusion mentale, des vertiges, des céphalées et insomnie, une euphorie, des états dépressifs, des paresthésies, des myalgies, une faiblesse musculaire, une ataxie, un tremor, un nystagmus, des troubles de l'accommodation, des hallucinations et des cauchemars.

Il est souvent difficile de distinguer ces manifestations des symptômes des affections traitées. Un abaissement du seuil épileptogène peut se manifester, notamment chez les épileptiques.

- Appareil digestif

On observe fréquemment des nausées surtout en début de traitement, Occasionnellement on observe des troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, vomissements).

- Appareil cardiovasculaire

On observe occasionnellement une hypotension ou une bradycardie.

- Système urogénital

On observe occasionnellement ou rarement des troubles de la miction, une énurésie. Il est souvent difficile de distinguer ces manifestations des symptômes des affections traitées.

- Effets indésirables divers

Dans des cas rares ou isolés on observe des troubles visuels, une dysgueusie, des sueurs, une éruption cutanée, des troubles de la fonction hépatique, Paradoxalement, le médicament peut provoquer des spasticités accrues chez certains patients, Il peut apparaître exceptionnellement une hypotonie musculaire qu'il est aisé de corriger par une réadaptation de la dose (en diminuant la dose administrée au cours de la journée et en augmentant éventuellement celle du soir)

Données de pharmacovigilance de l'AFSSAPS (35)

L'ensemble des cas rapportés au système de pharmacovigilance jusqu'en janvier 2009 est tout à fait en accord avec le profil de sécurité tel que décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Il s'agit essentiellement d'atteintes cutanées (hyperhidrose, éruption cutanée) (13%), de sédation/incoordination/coma (11%), de troubles hépatobiliaires (10%), de délires/confusion (9%), de convulsions (7%), de troubles cardiaques (2%) hyponatrémie/SIADH (1%), de faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, spasticité, hypothermie, dépression respiratoire, dyskinésie (<1%), de syndrome sérotoninergique en cas de sevrage au baclofène y compris par voie orale (risque accru en association avec les ISRS).

Les risques plus spécifiques ou majorés chez le patient alcoolo-dépendant sont :

- l'abaissement du seuil épiléptogène (les périodes critiques de la mise en route du baclofène, de l'arrêt de la consommation d'alcool et de l'arrêt du traitement de sevrage par benzodiazépine vont coïncider).
- l'interaction avec l'alcool (majoration par l'alcool de l'effet sédatif du baclofène et altération de la vigilance).
- l'hyponatrémie (risque majoré chez les cirrhotiques).
- le risque d'hémorragies digestives (le baclofène et l'alcool stimulent la sécrétion acide de l'estomac ; le baclofène empêche la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et est proposé dans le reflux gastro-œsophagien).
- les atteintes hépatiques (7 cas probables dont un cas avec des antécédents d'hépatite alcoolique aigue, ont été recensés dans la base nationale de pharmacovigilance).

4. historique de l'emploi du baclofène pour l'alcool

Le baclofène est commercialisé depuis 1972 sous le nom de Lioresal® par le laboratoire Novartis.

Baclofène et alcool

Utilisé pour la première fois en 1993 par Krupitsky et coll., chez des patients alcooliques, le baclofène se montre supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression associées à la pathologie alcoolique (36). Le baclofène donné à 37,5 mg/j durant 3 semaines réduit l'anxiété et la dépression de façon significative par rapport au placebo

En 2000, Addolorato et coll. rapportent l'utilisation de baclofène, 30 mg/j pendant quatre semaines chez dix patients alcoolodépendants avec un effet significatif sur la consommation d'alcool et une réduction du craving (37).

Deux ans plus tard, les mêmes auteurs incluent 39 patients alcooliques dans un essai randomisé comparant le baclofène à un placebo. 70% des patients sous baclofène restent abstinents pendant les trois mois de suivi contre 21% des patients sous placebo (38).

Cette même équipe démontre concomitamment que le baclofène pendant un mois permet de réduire le syndrome de sevrage chez 5 patients. (39)

Olivier AMEISEN, cardiologue, fut le premier français à s'intéresser au baclofène : il s'y intéresse à la suite d'un article paru dans le New York Times en 2000 mettant en évidence la diminution du craving chez un cocaïnomanie mis sous baclofène pour diminuer ses tensions musculaires. En se basant par la suite sur les expérimentations animales qui ont établi que le baclofène est le seul médicament qui supprime complètement la dépendance à l'alcool, la cocaïne, l'héroïne, la nicotine et les amphétamines mais que cet effet dépend de la dose (40), il a expérimenté le baclofène sur lui-même et a, en 2005 publié le premier cas de disparition complète de l'alcoolisme dans la littérature mondiale après l'échec de toutes les thérapeutiques dans son combat contre l'alcoolodépendance. Cette disparition de la maladie a de plus été obtenue rapidement (en quelques semaines) et sans le moindre effort (41). Son maintien de l'abstinence et son absence de craving durent depuis 5 ans sous traitement (12cp par jour)

Dans son livre « le dernier verre » publié en octobre 2008 **(42)**, il relate son histoire et sa sortie de l'alcoolodépendance : en mars 2002, le professeur Ameisen prend le premier comprimé, qui lui procure certes, un certain bien-être, mais sans bouleverser son rapport à l'alcool. Ce n'est qu'en augmentant les doses nettement, un jour en janvier 2004 (270 mg, soit cinq fois plus que les doses usuelles), qu'il parvient à une « indifférence totale » vis-à-vis de l'alcool et donc une absence totale de craving.

Il est à noter que le baclofène n'a une élimination hépatique que de l'ordre de 15%, ce qui en fait un bon candidat pour le traitement de l'alcoolodépendance chez le patient cirrhotique.

L'équipe d'Addolorato **(31)** a comparé l'efficacité du baclofène en prise orale à celle du placebo pour le maintien de l'abstinence chez les sujets buveurs actifs, alcoolodépendants et ayant une cirrhose alcoolique. 42 sujets ont été randomisés dans chaque groupe pour un traitement de trois mois.

L'efficacité du baclofène était claire sur le critère principal de jugement qui était le maintien de l'abstinence (71% vs 29%, odds ratio 6.3, p0.001). Il réduisait également significativement l'envie de boire mesurée par différents scores validés. Il réduisait aussi les taux de GGT, d'ALAT, de bilirubine et augmentait le TP. Il y avait 14% d'abandons de traitement dans le groupe baclofène et 31% dans le groupe placebo.

Ces données sont très encourageantes car elles suggèrent la possible utilisation d'un traitement contre l'alcoolodépendance même à un stade avancé d'hépatopathie cirrhotique.

Ce premier essai chez les patients présentant une cirrhose alcoolique, une population généralement exclue de ces essais, est certainement une étape importante.

Récemment, le docteur de Beaurepaire et le Pr Ameisen publient la première étude de suivi en ouvert avec des doses de baclofène allant jusqu'à 300mg/j. **(43)**

Le baclofène était prescrit à doses progressivement croissantes, avec pour limite supérieure 300 mg/jour, jusqu'à ce que les patients éprouvent une diminution ou une suppression de leur appétence pour l'alcool. Les résultats montrent qu'à trois mois, 88 % des patients ont totalement arrêté ou significativement diminué leur prise d'alcool et que la plupart d'entre eux

sont devenus indifférents à l'alcool sans effort. Les doses de baclofène nécessaires ont été très variables d'un patient à l'autre, allant de 15 mg/jour à 300 mg/jour, avec une moyenne de 145 mg/jour. Environ deux tiers des patients ont eu besoin d'une dose supérieure à celle autorisée de 75 mg/j.

Cette étude nous montre bien l'intérêt du baclofène à haute dose dans le maintien du sevrage avec diminution, voire suppression du craving.

5. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est :

Evaluation du baclofène comme traitement permettant un sevrage et une abstinence en alcool ou une consommation normale selon la norme OMS, après un an de suivi.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer la posologie moyenne du baclofène permettant le sevrage et l'abstinence ou une consommation normale (norme OMS)
- référencer les différents effets secondaires
- introduire un nouveau paradigme en alcoologie dans la politique de prise en charge des patients alcooliques : diminution et gestion de la consommation d'alcool grâce au baclofène, évaluer la diminution des risques

MATERIELS ET METHODE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive dans une population débutant un traitement par baclofène ayant pour but de diminuer ou arrêter totalement l'alcool.

Les patients ont été inclus entre octobre 2008 et novembre 2009.

Ils ont été suivis durant une période d'au minimum un an.

Critère d'inclusion :

Tout patient demandant une aide dans la prise en charge de sa pathologie alcoolique.

Critère d'exclusion :

- Patients voulant utiliser le baclofène pour le sevrage d'une substance ou comportement addictif autre que l'alcool (cocaïne, héroïne, codéine, boulimie...)
- Patients mineurs
- Patientes enceintes
- Patients présentant une contre-indication absolue à la prise de baclofène : porphyrie.

Il n'y a aucun autre critère d'exclusion biomédical.

Les patients présentant une cirrhose ne sont pas exclus de l'étude.

2. Déroulement de l'étude

Inclusion de patients en ambulatoire à l'aide de deux médecins prescripteurs : un médecin généraliste libéral dans Paris, et un médecin psychiatre dans un centre médico-psychiatrique (CMP) à Villejuif.

Les patients, tous demandeurs d'une aide de prise en charge d'alcool ont été suivis en ambulatoire durant au moins un an.

Les doses ont été augmentées de façon progressive, sans limitation dans la posologie : le dosage est augmenté jusqu'à la réduction du craving, voire sa suppression.

Les patients ont été suivis tous les quinze jours les premiers mois, puis de façon décroissante avec le temps.

Les patients présentant le plus de problèmes bio-médico-psycho-sociaux ont été suivis toutes les semaines au début.

2.1 : Critères étudiés

65 variables bio-médico-psycho-sociales ont été recueillies au total durant les consultations : Le sexe, l'âge, la quantité d'alcool absorbée par jour, les pathologies somatiques et psychiatriques ainsi que les traitements associés, les marqueurs biologiques (CDT et GGT) ainsi que la situation socio-professionnelle ont été recueillis dès le début de l'étude.

2.2 : Surveillance des critères au cours de l'étude

Il s'agit d'une surveillance clinique et para-clinique, basée sur l'auto-évaluation des patients et de l'entourage.

Au fil des consultations, nous avons recueilli les dosages efficaces du baclofène, les dosages maximaux pris, ainsi que les effets indésirables observés durant l'étude.

Si les patients ne venaient plus en consultation, nous les avons rappelés un an après la mise sous baclofène pour faire le point sur leur compliance et leur consommation d'alcool.

Le craving a également été analysé à l'aide d'une échelle visuelle numérique notée de 0 à 10 (avant et après traitement)

Les marqueurs biologiques (CDT et GGT) ont aussi été recueillis à la fin de l'étude.

Une grille d'analyse a été établie pour faciliter le recueil de données de façon standardisée entre les 2 médecins.

3. Statistiques

Les statistiques présentées dans cette étude sont essentiellement descriptives.

Les résultats concernant les variables numériques sont présentés sous forme de moyennes avec écart type. Les résultats concernant des variables quantitatives sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées à l'aide des tests de Khi-2 ou de Fischer selon les effectifs théoriques. Les moyennes de variables quantitatives ont été comparées par le test de Student. Le seuil de significativité alpha est celui communément admis de 5%.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

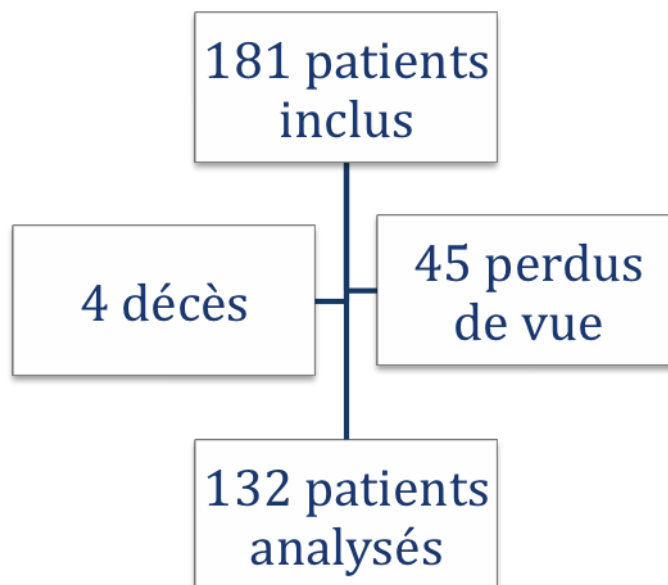
1.1 : Nombre de sujets inclus

Nous avons inclus 181 patients au début de l'étude.

132 patients ont été suivis pendant une période de 1 an.

Nous notons 4 décès (2 suicides, une overdose de méthadone, poppers et benzodiazépines, et un arrêt cardiaque sur insuffisance cardiaque).

45 ont été perdus de vue (changement de domicile, changement de numéro de téléphone avec impossibilité de les contacter à un an, patients ne désirant pas répondre au questionnaire téléphonique)



1.2 : Sex ratio

La population de cette étude se compose de 49 femmes et 83 hommes (cf. figure n°4)

Sex ratio : 1,69

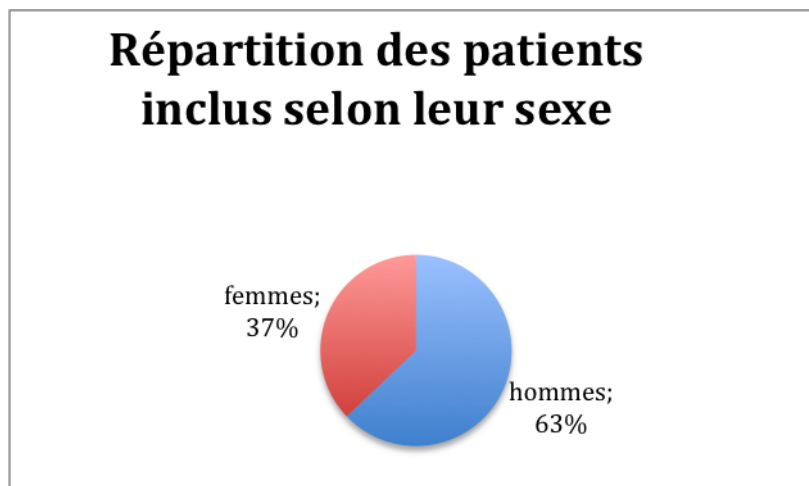


Figure 4 : Répartition des patients inclus selon leur sexe, en pourcentage

1.3 : Age de la population

L'âge moyen de la population est de 47, 3 ans +/- 10,8. Cela va de 21 à 75 ans.

La pyramide des âges suivant le sexe est représenté dans la figure ci-contre.

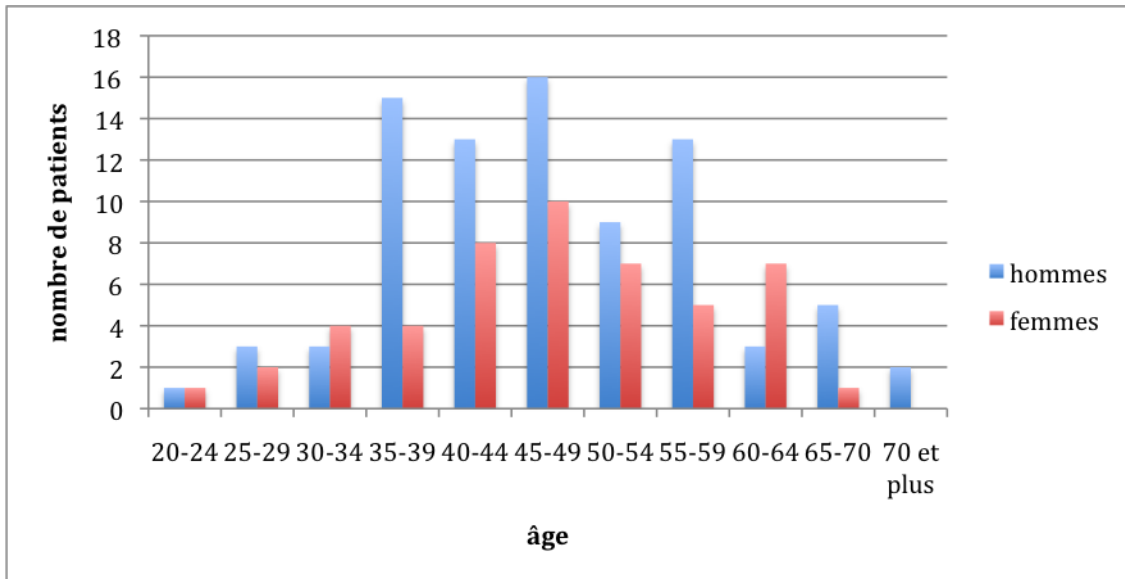


Figure 5 Pyramide des âges de la population étudiée

1.4 : Répartition en fonction de la situation familiale

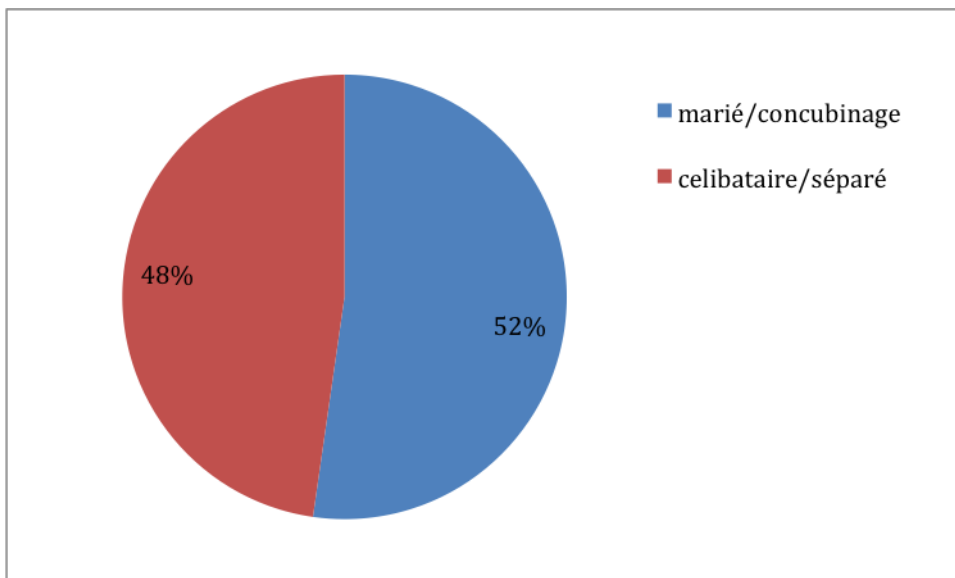


Figure 6 : répartition en fonction de la situation familiale

1.5 : Répartition en fonction de l'activité professionnelle

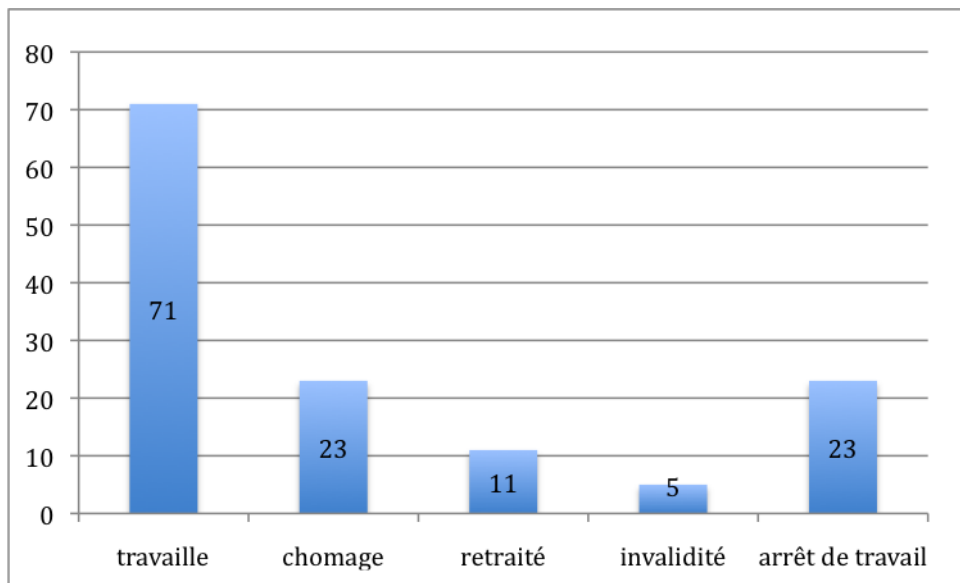


Figure 7 : les différentes activités professionnelles

1.6 : Les troubles psychiatriques principalement rencontrés

Sur les 132 patients, 106 ont une pathologie psychiatrique, soit 80% de la population.

32 patients sur les 45 perdus de vue présentent une pathologie psychiatrique soit 71%. Il n'y a pas de différence significative entre les perdus de vue et les patients suivis pendant un an : les pathologies psychiatriques ne sont pas un facteur qui favorise la « perte de vue ».

Parmi les patients présentant une pathologie psychiatrique,

74 ont un syndrome dépressif,

15 ont un trouble bipolaire,

14 ont une psychose,

99 ont un trouble anxieux,

18 sont « borderline » = état limite

(Un patient peut présenter plusieurs pathologies psychiatriques associées)

1.7 : Traitements psychotropes

100 patients sur les 132 analysés sont à l'entrée de l'étude sous traitement psychotrope (76% de la population) :

- 84 (64%) sous anxiolytiques,
- 12 (9%) sous traitement thymorégulateur,
- 15 (11%) sous neuroleptiques,
- 58 (44%) sous traitement antidépresseur
- 55 (42%) sous somnifères
- 15 (11%) ont un traitement substitutif (méthadone : 4 /buprénorphine : 11)

Nous notons également que 51 patients prennent un traitement pour une pathologie somatique, soit 39% des patients (pathologies cardiovasculaires en majorité)

1.8 : Les autres addictions (hors alcool)

100 patients sur les 132 analysés, soit 76% de la population présentent une addiction à une substance autre que l'alcool.

- 95 (soit 72%) fument du tabac
- 28 (21%) fument du cannabis

- 15 (11%) ont pris de l'héroïne
- 14 (11%) ont des troubles du comportement alimentaire
- 6 (4%) prennent de la cocaïne
- 1 (0,8%) présente une addiction à la codéine
- 1 (0,8%) a des compulsions d'achat
- 1 (0,8%) a une dépendance aux jeux
- 1 (0,8%) a une dépendance au travail
- 1 (0,8%) a une dépendance au sexe

2/ Données concernant les patients et l'alcool

2.1 : Prise d'alcool

La moyenne de prise d'alcool journalière avant la mise en route du baclofène est de 182 grammes (+/- 91), soit un peu plus de 18 unités-alcool par jour.

2.2 : Traitements et cures faits antérieurement

Nous avons les données pour 65 patients sur les 132 étudiés.

Parmi eux, 10 étaient naïfs, c'est-à-dire n'avaient jamais eu de traitement médicamenteux ni fait de cure.

34 avaient déjà essayé l'acamprosate et/ou le naltrexone et/ou le disulfiram

1 avait fait des cures sans prise de médicaments

25 avaient tenté cure et médicaments (voir figure n°8)

Pour les patients ayant fait des cures, le nombre moyen de cures par patient est de 4,11.

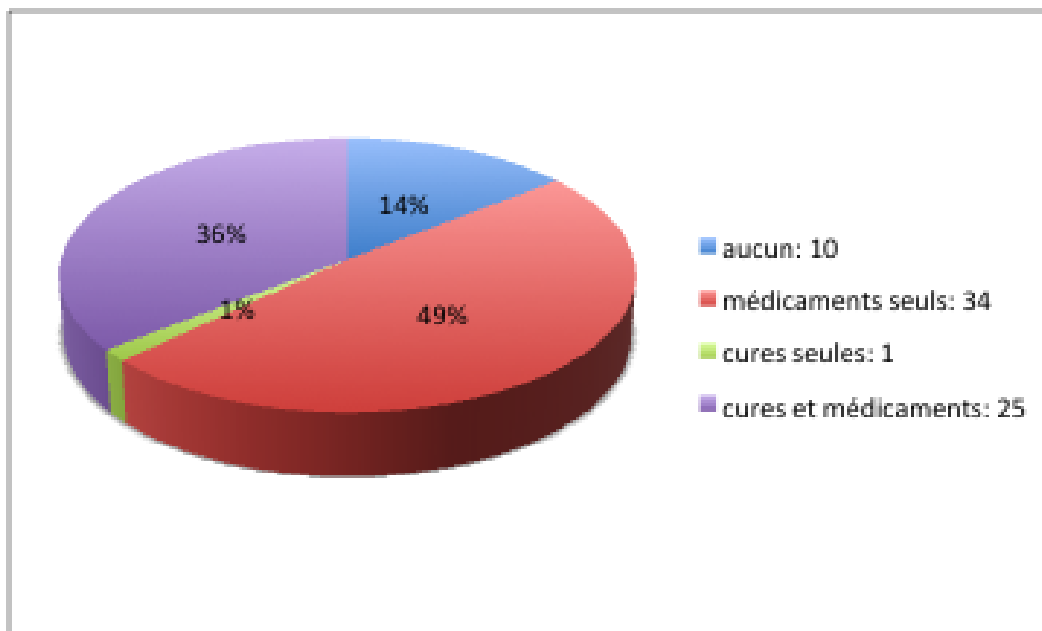


Figure 8: répartition des patients en fonction des moyens thérapeutiques déjà entrepris.

3/ Etude de la prise du baclofène

Les 132 patients ont pris du baclofène pendant au moins un an, avec une adaptation progressive de la dose efficace.

La dose efficace est obtenue lorsque les patients ont une diminution voire suppression du craving.

3.1 : Posologie moyenne

La posologie moyenne journalière de baclofène à 1 an est de 128 mg (écart-type : 7,09), soit près de 13 comprimés.

Rappelons que la posologie maximum recommandée par le dictionnaire Vidal® est de 75 mg/jour en ambulatoire

Le tableau ci-dessous présente la répartition des patients en fonction de la posologie

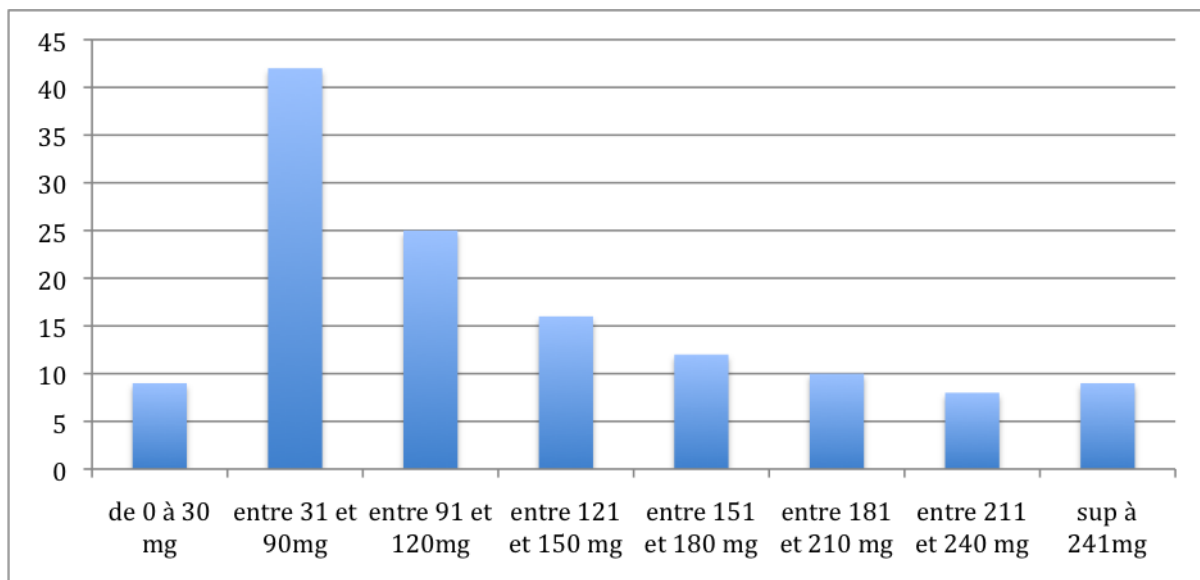


Figure 9 : répartition des patients en fonction du dosage de baclofène

37 patients reçoivent une dose rentrant dans l'autorisation sur mise sur le marché (AMM), 94 patients soit 71% reçoivent une dose supérieure à celle recommandée.

3.2 : Répartition de la dose de baclofène en fonction du poids

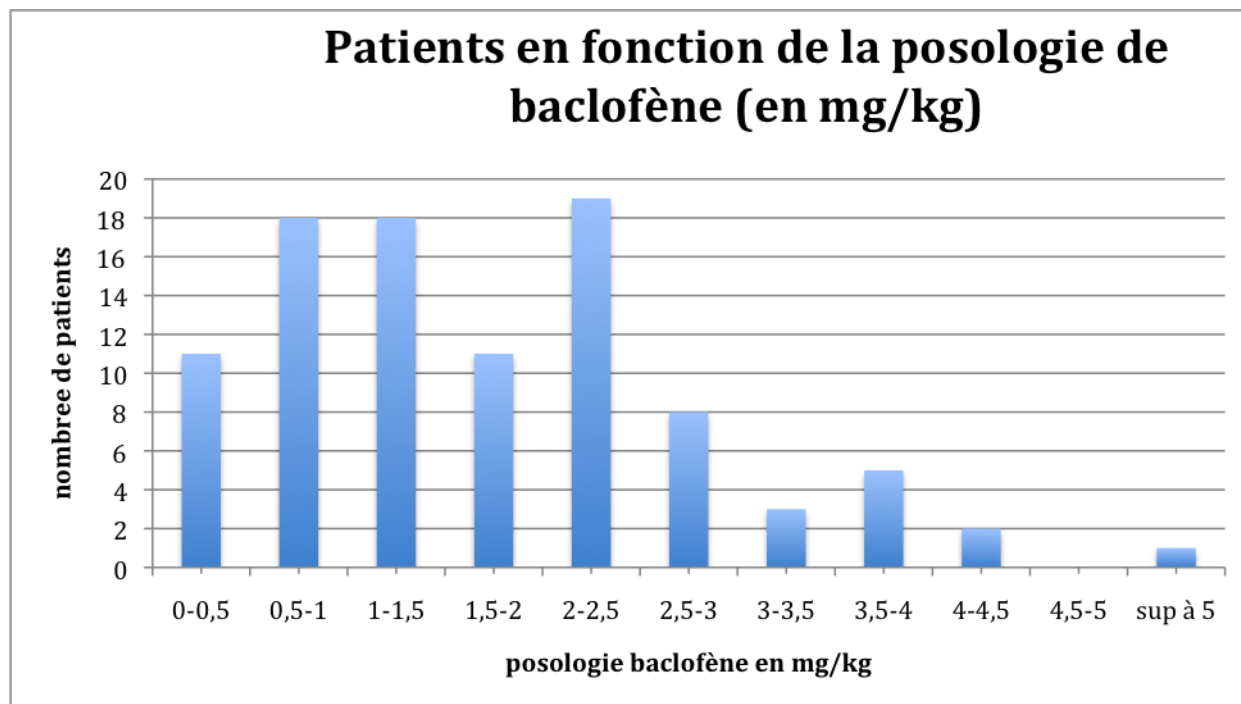


Figure 10 : répartition en fonction de la posologie du baclofène en mg/kg

La moyenne de la posologie du baclofène rapportée au poids est de 1,76 mg/kg

(écart-type : 1,12)

3.3 : Résultats sur la consommation alcoolique à 1 an

Après un an de suivi, sous baclofène, les résultats sur la consommation d'alcool sont les suivants :

- 78 patients sont abstinents, soit 59%
- 28 patients ont réduit leur consommation de plus de 50%, et consomment de l'alcool acceptable selon les critères OMS, soit 21%
- 26 patients sont considérés comme échec, avec une persistance de la prise alcoolique, soit 20%

Nous sommes donc à 80% des patients qui arrivent soit à être abstinents, soit à consommer de l'alcool à des doses acceptables selon l'OMS un an après la mise sous baclofène.

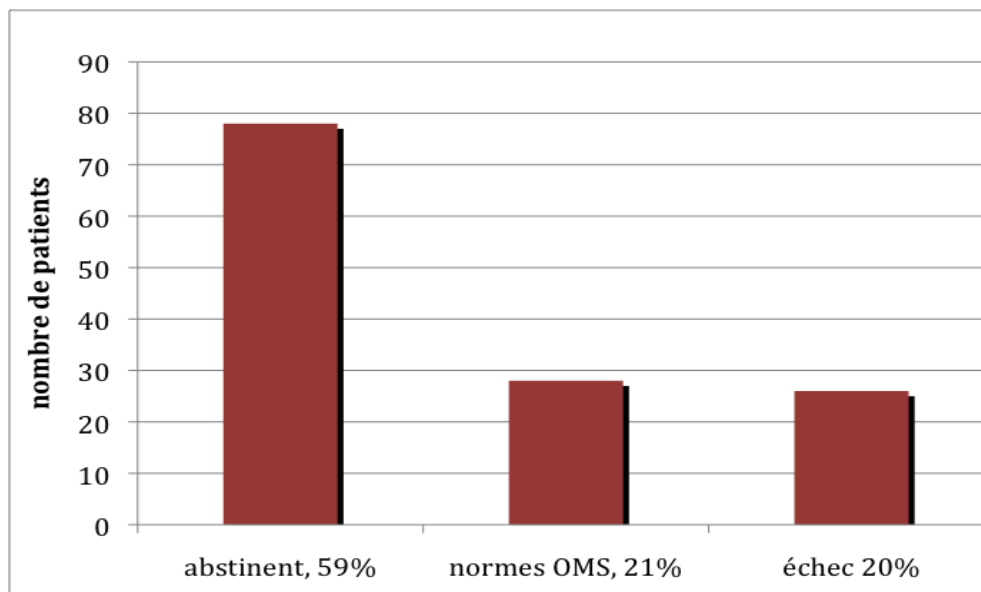


Figure 11 : répartition à un an de la consommation alcoolique à la suite de la mise sous baclofène

L'étude n'a pas été faite en intention de traiter, c'est pour cela que les perdus de vue n'ont pas été inclus dans ces résultats.

En incluant les 45 perdus de vue et les 4 décès, et en les considérant comme échec thérapeutique, nous obtenons les résultats suivants :

- abstinents : 44%
- patients ayant une consommation normale selon l'OMS : 16%
- patients étant en échec thérapeutique : 40%

3.4 : Impact du baclofène sur le craving

Le baclofène joue un rôle majeur sur le craving, entraînant une baisse de ce dernier.

92% des patients ont ressenti une diminution du craving.

- Avant la mise du traitement, le craving mesuré par échelle visuelle analogique était de **9,25/10 (+/- 1,93)**
- Après un an, le craving est de **2,24 (+/- 1,93)**

3.5 : Effets indésirables recensés du baclofène

113 patients, soit 86%, ont eu des effets indésirables du baclofène lors de la mise en route du traitement.

La plupart de ces effets ont disparu en quelques semaines.

Sont répertoriés les effets indésirables apparus lors des premières semaines de traitement. Le tableau ci-joint répertorie tous les effets indésirables recensés.

EFFETS INDERISABLES	Nombre de patients (%)
Fatigue, somnolence	62 (47%)
Vertiges	25 (19%)
Céphalées	12 (9%)
Dépression	9 (7%)
Hypomanie	11 (8%)
Insomnie	35 (27%)
Douleurs articulaires	17 (13%)
Paresthésies	17 (13%)
Prise de poids	8 (6%)
Perte de poids	19 (14%)
Modifications alimentaires	21 (16%)
Eruptions cutanées	2 (2%)
Troubles sexuels	23 (17%)
Confusion	13 (10%)
Troubles respiratoires	5 (4%)
Sueurs, bouffées de chaleur	9 (7%)
Troubles digestifs	25 (19%)
Nausées, vomissements	18 (14%)
Modification goût	12 (10%)
Troubles mémoire et concentration	19 (14%)
Acouphènes	7 (5%)

Figure 12 : Effets indésirables à la suite de la prise de baclofène

D'autres effets secondaires sont apparus de façon sporadique (chez moins de 3 patients), tel que : incontinence urinaire, ballonnements, pollakiurie, sécheresse buccale, crampes, photosensibilisation, algies de la face, hypersialorrhée.

3.6 : Bilan biologique après un an sous baclofène

Les marqueurs CDT et GGT ont été dosés chez 57 patients avant la prise de baclofène.

Si ces marqueurs étaient dans la normale au début, ils n'ont pas été redosés par la suite.

La moyenne globale des CDT avant le traitement est de 3.61 (normale pour le laboratoire <1,30), avec une très grande disparité entre les patients (de 0.2 à 20, écart type de 4.09)

Après la mise sous traitement, le CDT est de 1.90, soit une diminution de la moyenne de près de 50% (écart type 2.68)

La moyenne globale des GGT avant le traitement est de 190, il passe à 61 après mise sous traitement.

Comme avec les CDT il existe une grande variabilité individuelle (écart type de 371, puis de 76)

3.7 : Facteurs influençant l'échec du traitement

Sur les 26 patients qui sont en échec, 6 ont dû arrêter le traitement à causes des effets secondaires provoqués par le baclofène.

L'inefficacité du traitement est associée à :

- présence de troubles psychiatriques en général (OR= 7,7, p=0,02).
- anxiété (OR=5, p=0,03).
- patients ne ressentant pas de baisse de craving (p<0,0001).
- certains effets secondaires : fatigue/somnolence (OR= 2,6, p=0,004), dépression (OR=10,3, p =0,002), confusion perçue (OR=3,5, p<0,0001), troubles respiratoires ressentis (OR=10,3, p=0,02)

DISCUSSION

1. Synthèse des principaux résultats

Les problèmes médico-sociaux entraînés par l'alcoolisme ont un rôle majeur dans le domaine de la santé publique en France. Aucun médicament actuellement ne traite efficacement la pathologie alcoolique.

Le but de ce travail était d'étudier le résultat à un an de la prise de baclofène sur l'abstinence ou la possibilité de « gérer » une consommation d'alcool selon les normes de l'OMS chez des patients présentant une dépendance ou un mésusage.

Le traitement était le plus souvent un traitement de « la dernière chance » chez des patients ayant déjà essayé de nombreuses thérapies médicamenteuses ou non. C'est pour cette raison qu'aucun critère d'exclusion n'a été établi.

Aucune limite dans le dosage n'a été instaurée au départ, la dose moyenne de 130 mg est supérieure par rapport aux autres études portant sur le baclofène et l'alcool (se limitant à 30 ou 90 mg maximum). Rien ne permettait de prévoir la dose nécessaire avant le traitement.

Nous n'avons pas demandé aux personnes incluses de se sevrer en alcool avant la prise de baclofène, nous n'avons pas interdit la prise d'alcool en même temps que la prise de baclofène. Aucun patient n'a été hospitalisé pour la mise en route du traitement.

Le baclofène a été prescrit à doses progressivement croissantes, jusqu'à ce que les patients éprouvent une diminution ou une suppression de leur appétence suffisante pour les rendre indifférents à l'alcool.

Le baclofène a permis à un an un sevrage total chez 60% des patients et à une diminution de l'alcool avec une prise dans les normes OMS chez 20% des patients.

La diminution du craving est corrélée à ce résultat : la diminution du craving est un facteur prépondérant dans la diminution voire l'abstinence de l'alcool.

Les effets indésirables du baclofène semblent être un frein dans la réussite du traitement : plus les effets sont importants (comme la confusion ou les troubles respiratoires ressentis), moins le baclofène paraît efficace.

Par ailleurs, l'instauration du baclofène chez tout patient ayant des problèmes avec l'alcool nécessite bien sûr aussi une prise en charge globale (biomédicopsychosociale culturelle, éthique, juridique voire spirituelle).

2. Intérêts et limites de l'étude

2.1 : Intérêts de l'étude :

Aucune autre équipe n'a inclus un nombre aussi important de patients pour étudier le baclofène (132 patients)

Le suivi sur un an est également un argument puissant dans cette étude : jamais un suivi n'avait été aussi long en durée. C'est d'ailleurs une des recommandations de l'EMA (European Medicines Agency) de 2010 pour les études sur les molécules concernant l'alcool.

Ce qui est nouveau dans les résultats retrouvés est le pourcentage de patients non négligeable qui ont diminué leur consommation d'alcool pour retomber dans une consommation normale selon l'OMS (21% des patients). Cette dernière donnée est intéressante : c'est la première fois qu'un traitement permet de boire de l'alcool avec un contrôle sans tomber dans l'excès.

Le baclofène étant bien toléré avec la prise concomitante d'alcool (**44**), il n'est donc pas interdit de concilier baclofène et alcool.

L'absence de craving ne fait pas plonger le patient dans une alcoolisation excessive et dangereuse. Le baclofène permet une gestion du risque et c'est le seul médicament connu actuellement permettant cela.

Ceci peut nous permettre d'introduire un nouveau paradigme : l'abstinence totale ne serait pas nécessaire pour traiter tous les problèmes d'alcoolisme. C'est à confirmer par une étude de grade A.

2.2 : Principaux biais :

Biais de recrutement:

Les patients avaient pour la plupart tout essayé pour arrêter leur mésusage et/ou dépendance. Il s'agissait d'un traitement de la dernière chance pour eux, traitement dit de compassion.

La plupart des patients avait lu le livre du Pr Ameisen, ils voulaient tous y croire, d'ailleurs certains patients venaient et demandaient explicitement à être mis sous baclofène.

Par ailleurs, beaucoup de forums internet se sont mis en place ces deux dernières années relatant les réussites de patients sous baclofène. Les patients étaient au courant de l'intérêt de cette nouvelle molécule.

Biais d'intervention

Seuls deux médecins ont inclus les patients : ces deux médecins, dont l'un est réputé et reconnu dans le domaine de l'addiction, peuvent jouer dans la réussite du traitement. Un des médecins est cité dans « le dernier verre » d'Olivier Ameisen comme un des seuls prescripteurs de baclofène en France. L'autre médecin est passé dans une émission de télévision sur une chaîne nationale, avec un de ses patients témoignant de la réussite de sa prise en charge de sa maladie alcoolique.

Les patients suivis par ces deux médecins se sentent privilégiés (« j'ai un médecin pas comme les autres, reconnu dans son domaine », « il me prescrit un médicament hors AMM »)

Le médecin ayant lui-même des effets positifs et négatifs comme un médicament a eu un rôle déterminant dans le suivi et la réussite du traitement : le « médecin médicament » de Balint.

(45)

Perdus de vue

45 patients ont été perdus de vue durant l'étude.

Les patients ne venaient plus en consultation : avaient-ils arrêté le baclofène ? Ont-ils trouvé un médecin prescripteur plus proche de leur domicile ? Une dizaine de patients non perdus de vue avaient trouvé un médecin plus proche de leur domicile car de nombreux patients venaient de province voire de l'étranger consulter nos deux médecins prescripteurs.

2.3 : Etude de la méthodologie :

Dans notre étude, les effets placebo et nocebo sont présents et jouent un rôle majeur dans les résultats. Les effets secondaires et la réussite sont-ils dus au médicament en lui-même ou au fait de prendre un médicament ? Ou sont-ils dus à l'arrêt de l'alcool lui-même ?

Etude du tableau de données.

Ce tableau a été réalisé au début de l'étude et a subi des modifications au cours de l'étude.

Les troubles psychiatriques ont été décrits en plusieurs catégories, mais est-ce qu'un médecin généraliste et un psychiatre évalue de la même façon un patient, et ce malgré le DSM IV censé harmoniser les diagnostics ?

De même le psychiatre évalue moins les problèmes somatiques comme l'interprétation des données biologiques (il n'y a pas eu de bilan hépatique chez les patients suivis par le psychiatre).

Y a-t-il eu une prise en charge différente selon les médecins ? Un médecin généraliste prend en charge le patient dans la globalité alors qu'un spécialiste en psychiatrie s'occupe plus précisément du problème psychique.

Lors de l'année de suivi, nous avons relevé au fur et à mesure les différents effets indésirables. Or la plupart d'entre eux ont diminué voire disparu au cours de l'année de suivi. L'étude n'a pas évalué la durée de ces effets secondaires ni étudié ceux qui perduraient dans le temps : nous avons fait l'inventaire de ces effets sans noter l'intensité de l'effet indésirable ni leur durée.

Les effets secondaires les plus fréquents ont été les suivants : somnolence, vertiges, insomnie, nausées/vomissements, troubles digestifs. Plusieurs patients ont développé des états dépressifs, dont il est difficile de dire s'ils étaient en lien direct avec le baclofène ou s'ils étaient liés à des réaménagements psychologiques en relation avec la diminution de l'envie de boire ou encore si l'alcool avait chez ces patients une fonction antidépressive qui a disparu avec la diminution de l'intoxication. Le plus probable est simplement la survenue d'une dépression réactionnelle liée à la prise de conscience très rapide (retour subit des patients à la

lucidité après des années d'intoxication), avec constatation brutale de l'ampleur catastrophique des pertes qu'ils ont subies. Un événement indésirable préoccupant a été la survenue d'un état de confusion mentale chez plusieurs patients. Ici encore, la relation avec le baclofène est discutable car ces confusions mentales sont toujours survenues dans des contextes de stress majeur, où les patients surconsommaient de l'alcool et des médicaments (benzodiazépines), en plus du baclofène.

La prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

Les dosages avec lesquels nous avons obtenu un résultat sont supérieurs à ceux tolérés selon l'AMM. Par ailleurs, le baclofène n'a pas l'AMM dans le traitement contre l'alcool.

Dans le dictionnaire Vidal® il est noté une prescription maximale de 75 mg en ambulatoire.

Il pourrait être préférable de confier la gestion d'un traitement comme le baclofène hors-AMM à un dispositif organisé spécifiquement dans ce but. Pour cela, des critères de sécurité, en partie inspirés de ceux exigés lors des essais cliniques, semblent nécessaires pour protéger les patients sur un plan médical, et les médecins prescripteurs sur un plan légal. Les services d'addictologie, de pharmacologie et pharmacovigilance du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille présentent un dispositif régional appelé : Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA), organisé pour assurer des prescriptions de baclofène sur demande de médecins ne souhaitant prescrire eux-mêmes ce traitement comme anti-craving **(46)**

3. Comparaison par rapport à la littérature

Nôtre travail fait suite à l'article d'O. Ameisen et R. de Beaurepaire qui avaient étudié le baclofène à haute dose sur 100 patients (43). Ils ont étudié de façon prospective le baclofène à haute dose chez des patients durant 3 mois.

Nous remarquons que la dose de baclofène moyenne est similaire (130 mg dans notre travail, 145mg pour l'article).

Leur résultat sur la réussite est un peu supérieur au notre : 88% versus 80%. Ce résultat légèrement supérieur au notre pouvant être expliqué par la durée inférieure (moins de perdus de vue, suivi plus rapproché les premières semaines).

Il n'y a pour le moment aucun autre article étudiant la prise de baclofène à haute dose.

4. Perspectives

Cette étude ouverte nous pousse à aller plus loin : une étude de ce type est une étude préliminaire à une étude en double aveugle. En effet, seule une étude en double aveugle baclofène versus placebo pourrait confirmer les résultats que nous avons obtenus en supprimant les biais rencontrés. Des études vont débuter en 2011 à Berlin (avec une posologie allant jusqu'à 90mg/j) et à Amsterdam (47).

Actuellement, les données en double aveugle ne sont pas concluantes : Sur 3 mois et avec 30 mg/jour, le baclofène n'a pas fait preuve de son efficacité dans l'étude de Garbutt (48).

Il est à noter que fin 2010, Avanesyan a présenté un abstract portant sur une étude rétrospective sur 1 an : 14 patients présentant une hépatite alcoolique ont été traités par baclofène 30 mg/j. 13 patients ont interrompu leur consommation d'alcool. Le dernier l'a très fortement réduite (passant de 50 à 3 verres/j). Les paramètres hépatiques se sont améliorés (bilirubine et transaminases) (49).

CONCLUSION

L'alcoolisme est un problème majeur de santé publique en France. Près d'un patient sur cinq consultant un généraliste a un problème avec l'alcool.

L'avancée que pourrait apporter le baclofène dans cette pathologie est importante aussi bien sur le plan médical que sur le plan social.

Cette étude bien que préliminaire nous montre l'intérêt du baclofène à haute dose sur l'impact de la consommation alcoolique et nous ouvre sur un nouveau paradigme.

Le dogme « zéro goutte d'alcool » tombe : une consommation acceptable selon l'OMS est possible sous baclofène sans entrainer de rechute dans la dépendance ou l'excès.

La seule limite semble être les effets secondaires entraînés.

Une étude en double aveugle avec un nombre de sujets à traiter supérieur à celui étudié semble être obligatoire pour confirmer nos résultats obtenus (un protocole de recherche clinique (PHRC) a été déposé, cf. résumé en annexe).

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Legleye S and al. Alcoolisation, un phénomène complexe, in Baromètre santé 2005. Premiers résultats. Paris Ed INPES. 2006.
- 2- Canarelli T: Indicateurs de la morbidité et de la mortalité liées à l'alcool en France. BEH sept 06.
- 3- Anderson P, Gual A, Colom J. Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. Paris, 2008 ; 141. 22-44.
- 4- Société Française d'Alcoologie. Choix et définitions des termes essentiels de la pratique alcoologique. In : RPC-Les conduites d'alcoolisation. Alcoologie et Addictologie 2001;23(4S): 1-76.
- 5- Recommandations de la SFA 2003 - Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque - Usage nocif Alcoologie et Addictologie 2003 ; 25 (4S) :1-92.
- 6- Kravos M, Malesic I: Glutamate dehydrogenase as a marker of alcohol dependence. Alcohol Alcohol. 2010 Jan-Feb;45(1):39-44.
- 7- Gache P. Repérage et diagnostic des maladies de l'alcool. La Revue du Praticien 1999;49(4):375-378.
- 8- Bortolotti J, De Paoli G, Tagliaro G : Carbohydate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: A critical review of the literature 2001–2005. J. Chromatogr. B 841 (2006) 96–109.
- 9- Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O., Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of the alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainer. Alcohol Alcohol. 2006 Sep-Oct;41(5):528-533.
- 10- Lhermitte M, Klein A, Danel T : Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. Ann Toxicol Anal. 2002; 14(1): 58-63.
- 11- Moirand R, Kerdavid F, Loreal O, Hubert N, Leroyer P, Brissot P, Lescoat G. Regulation of ferritin expression by alcohol in a human hepatoblastoma cell line and in rat hepatocyte cultures. JHepatol 1995; 23: 431-439.
- 12- Heinz A *et al.* Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [18F] DOPA and [18F] DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. Am J Psychiatry 2005 : 162 (8) : 1515-20.

- 13-** Verheul R., Van den Brink, W & Gerlings, P: A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol and Alcoholism* 1999 (2); 197-222.
- 14-** Poggieter A.S, Deckers F, Geerlings P, Cravring and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol and Alcohol.* 1999 (2); 254-260.
- 15-** Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals : results of meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*2004;28(1):51-6.
- 16-** Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
- 17-** Bouza C, Magro A, Muñoz A, Amate J M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review *Addiction*, 99, 811–828.
- 18-** Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, SoykaM. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD001867. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub3.
- 19-** Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A. et coll. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence : The COMBINE Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295 : 2003-2017.
- 20-** Donovan D.M., Anton R.F., Miller W.R. et coll. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study) : examination Of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs* 2008 ; 69 : 5 13.
- 21-** Vidal 2011: monographie Esperal® 775-776.
- 22-** Martindale, the complete drug reference: disulfiram.
http://medicinescomplete.com/mc/martindale/current/2731t.htm?q=disulfiram&t=search&ss=text&p=1#_hit.
- 23-** Fabio Zullino D, Wullschleger A, Thorens G, Manghi R, Khan R, Khazaal Y. Le disulfiram, un traitement ? Soyons logiques. 1^{ère} partie : le disulfirame peut-il être considéré comme un traitement pharmacologique ? *Forum Med Suisse* 2010;10(34):565–567.
- 24-** Rapport du Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Disulfiram for Alcohol Dependence: Clinical Effectiveness and Safety. 19 avril 2010.

- 25-** Paré C, Fortier J, Pharmactuel. Les traitements du sevrage de l'alcool. Vol. 40 N° 1 Janvier - Février 2007 ; 25-32.
- 26-** Johnson BA. Uses of topiramate in the treatment of alcohol dependence Expert Rev. Neurotherapeutics 2004; 4:751-8.
- 27-** Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K et coll. Oral Topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol dependent individuals: a randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 905-12.
- 28-** Ann K. Shinn, MD, Shelly F. Topiramate in the Treatment of Substance-Related Disorders: A Critical Review of the Literature .J Clin Psychiatry 2010; 71(5):634-648.
- 29-** Vidal 2011 : monographie Lioresal® 1261-1263.
- 30-** Tassin JP. Drogues, dépendance et dopamine. La recherche, 1998, 306: 48-53
- 31-** Addolorato G and all. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet 2007, 370; 1915-22.
- 32-** Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC, High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis , Neurology, vol. 41, 1991 (11) ;1829-31.
- 33-** Greene P., Baclofen in the treatment of dystonia, Clin Neuropharmacol, 1992, vol. 15(4); 276-88.
- 34-** Eriksson G, Swahn C-G. Concentrations of baclofen in serum and breast milk from a lactating woman. Scand J Clin Lab Invest 1981; 41: 185-7
- 35-** Compte-rendu de la réunion « baclofène et alcoolodépendance » du 12 février 2009. AFSSAPS.
- 36-** Krupitsky EM & al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. Drug and Alcohol Dependence, 33 (1993) 157-163.
- 37-** Addolorato G et al. Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II- Preliminary Clinical Evidence; Alcohol Clin Exp Res, Vol 24 No 1, 67-71.
- 38-** Addolorato G & al. Baclofen efficacy in reducting alcohol craving and intake: a preliminary double blind randomized controlled study. Alcohol & Alcoholism, 37 (2002) Vol 5, 504-508.

- 39-** Addolorato G & al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *Am J Med* (2002) Vol 112, 226-229.
- 40-** Roberts, D. C. and Andrews, M. M. (1997) Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 131, 271–277.
- 41-** Ameisen O. complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high dose of baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol & Alcoholism* 2005 Vol. 40, No. 2, 147–150.
- 42-** Ameisen O, Le dernier verre, Denoël, 2008.
- 43-** 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) 159–162.
- 44-** Evans S, Bigasa A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 33, 2009(1) ; 19-30.
- 45-** Jaury P. Groupes Balint. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*. 1-0015,2003, 3p.
- 46-** Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Un dispositif de prescriptions hors AMM : exemple du baclofène. *Thérapie* 2010 Novembre-Décembre; 65 (6): 511–518.
- 47-** Clinicaltrial.gov : baclofen. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=baclofen&pg=3>
- 48-** Garbutt J, Kampov-Polevoy A, Galiop R, Kalka-Juhi L, Flannery A. Efficacy and safety for alcohol dependence: a randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 34 , 2009 (11); 1849-1857.
- 49-** Avanesyan A et al. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in a real-life clinical setting. *Hepatology* 2010; 52 suppl: A1641.

ANNEXES

ANNEXE 1 : les critères proposés pour le DSM V

(en ligne : <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>)

Alcohol-Use Disorder

- A. A maladaptive pattern of substance use leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by 2 (or more) of the following, occurring within a 12-month period:
1. recurrent substance use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home (e.g., repeated absences or poor work performance related to substance use; substance-related absences, suspensions, or expulsions from school; neglect of children or household)
 2. recurrent substance use in situations in which it is physically hazardous (e.g., driving an automobile or operating a machine when impaired by substance use)
 3. continued substance use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of the substance (e.g., arguments with spouse about consequences of intoxication, physical fights)
 4. tolerance, as defined by either of the following:
 - a. a need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect
 - b. markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance

(Note: Tolerance is not counted for those taking medications under medical supervision such as analgesics, antidepressants, anti-anxiety medications or beta-blockers.)
 5. withdrawal, as manifested by either of the following:
 - a. the characteristic withdrawal syndrome for the substance (refer to Criteria A and B of the criteria sets for Withdrawal from the specific substances)
 - b. the same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms

(Note: Withdrawal is not counted for those taking medications under medical supervision such as analgesics, antidepressants, anti-anxiety medications or beta-blockers.)
 6. the substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended
 7. there is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use
 8. a great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects
 9. important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use
 10. the substance use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance.
 11. Craving or a strong desire or urge to use a specific substance.

Severity specifiers:

Moderate: 2-3 criteria positive

Severe: 4 or more criteria positive

Specify if:

With Physiological Dependence: evidence of tolerance or withdrawal (i.e., either Item 4 or 5 is present)

Without Physiological Dependence: no evidence of tolerance or withdrawal (i.e., neither Item 4 nor 5 is present)

ANNEXE 2 : OCDS CRAVING SCALE

Les questions suivantes concernent votre consommation d'alcool et votre désir de contrôler cette consommation **dans les 7 derniers jours**.

Q1 Lorsque vous ne buvez pas d'alcool, combien de votre temps est occupé par des idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool?

- 0 A aucun moment
- 1 Moins d'une heure par jour
- 2 De 1 à 3 heures par jour
- 3 De 4 à 8 heures par jour
- 4 Plus de 8 heures par jour

Q2 A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles?

- 0 Jamais
- 1 Pas plus de 8 fois par jour
- 2 Plus de 8 fois par jour, mais pendant la plus grande partie de la journée je n'y pense pas
- 3 Plus de 8 fois par jour et pendant la plus grande partie de la journée
- 4 Ces pensées sont trop nombreuses pour être comptées et il ne se passe que rarement une heure sans que plusieurs de ces idées ne surviennent

Q3 A quel point ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool interfèrent-elles avec votre activité sociale ou professionnelle (ou votre fonction)? Y a-t-il quelque chose que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause d'elles? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités seraient-elles atteintes si vous travailliez?)

- 0 Les pensées relatives à la consommation d'alcool n'interfèrent jamais. Je peux fonctionner normalement
- 1 Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent légèrement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais mes performances globales n'en sont pas affectées
- 2 Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent réellement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais je peux encore m'en arranger
- 3 Les pensées relatives à la consommation d'alcool affectent de façon importante mes activités sociales ou professionnelles
- 4 Les pensées relatives à la consommation d'alcool bloquent mes activités sociales ou professionnelles

Q4 Quelle est l'importance de la détresse ou de la perturbation que ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool génèrent lorsque vous ne buvez pas?

- 0 Aucune
- 1 Légère, peu fréquente et pas trop dérangeante
- 2 Modérée, fréquente et dérangeante mais encore gérable
- 3 Sévère, très fréquente et très dérangeante
- 4 Extrême, presque constante et bloquant les capacités

Q5 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point faites-vous des efforts pour résister à ces pensées ou essayer de les repousser ou de les détourner de votre attention quand elles entrent dans votre esprit? (Évaluez vos efforts faits pour résister à ces pensées, et non votre succès ou votre échec à les contrôler réellement)

0 Mes pensées sont si minimales que je n'ai pas besoin de faire d'effort pour y résister.

Si j'ai de telles pensées, je fais toujours l'effort d'y résister

1 J'essaie d'y résister la plupart du temps

2 Je fais quelques efforts pour y résister

3 Je me laisse aller à toutes ces pensées sans essayer de les contrôler, mais je le fais avec quelque hésitation

4 Je me laisse aller complètement et volontairement à toutes ces pensées

Q6 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point arrivez-vous à arrêter ces pensées ou à vous en détourner?

0 Je réussis complètement à arrêter ou à me détourner de telles pensées

1 Je suis d'habitude capable d'arrêter ces pensées ou de me détourner d'elles avec quelques efforts et de la concentration

2 Je suis parfois capable d'arrêter de telles pensées ou de m'en détourner

3 Je n'arrive que rarement à arrêter de telles pensées et ne peux m'en détourner qu'avec difficulté

4 Je n'arrive que rarement à me détourner de telles pensées même momentanément

Q7 Combien de verres de boissons alcooliques buvez-vous par jour?

0 Aucun

1 Moins d'un verre par jour

2 De 1 à 2 verres par jour

3 De 3 à 7 verres par jour

4 8 verres ou plus par jour

Calcul du score du questionnaire Echelle des Pensées Obsédantes et des Envies Compulsives de Boire (Obsessive Compulsive Drinking Scale)

Le questionnaire comprend 2 sous-échelles :

- Les questions 1 à 6 scorent les **Pensées Obsédantes** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 1 et 2, auquel on ajoute les scores des questions 3, 4, 5 et 6. Le score maximal sur l'échelle des pensées obsédantes est donc de 20.

o **PO** = max (q1, q2) + q3 + q4 + q5 + q6

- Les questions 7 à 14 scorent les **Envies Compulsives** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 7 et 8, de même avec les questions 9 et 10, on ajoute les scores des questions 11 et 12, puis le score le plus élevé entre les questions 13 et 14.

o **EC** = max(q7,q8) + max(q9,q10) + q11 + q12 + max(q13,q14)

- Le score total s'obtient par l'addition des scores PO et EC

o **Score total OCDS** = **PO** + **EC**

ANNEXE 3 : ACAMPROSATE VERSUS PLACEBO : revue de littérature

First author, date, country	Patients entered (n)	Last drink to 1st drug	Duration of treatment (months)	Daily dose	Outcome measures			
					Continuous abstinence (%)	CAD (days)	Serum GGT activity	Study completed %
Lhuintre <i>et al.</i> (1985) ^{a,b} France	85	~6 days	3	25 mg/kg max. 2250 mg	48% A; 28% P $P < 0.02$	n/r	'abstinent = normal' GGT A:1.38 × normal; P:2.02 × normal $P < 0.02$	85%
Lhuintre <i>et al.</i> (1990) ^{a,b} France	569	5-30 days	3	1332 mg	n/r	n/r	n/r	63%
Pele <i>et al.</i> (1992) Belgium	102	n/r	6	1998 mg	27% A; 4% P $P < 0.05$	A > P $P < 0.01$	n/r	63%
Tempesta (2000) Italy	330	>5 days	6	1998 mg	47% A; 31% P $P < 0.01$	110 A; 89 P $P < 0.05$	n/r	75%
Ladewig <i>et al.</i> (1993) ^b Switzerland	62	>4 days	6	1998 mg ^c	38% A; 17% P n.s.	122 A; 78 P $P = 0.039$	n/r	66%
Paille <i>et al.</i> (1995) ^{b,d} France	548	7-28 days	12	1332 mg (low) and 1998 mg (high)	35% A, high 28% A low 19% P ($P < 0.01$ for A high vs P)	223 A high 198 A low 173 P $P = 0.0005$	<uln: 35% A 21% P ($P < 0.05$)	52% A, high 45% A low 35% P
Roussaux <i>et al.</i> (1996) Belgium	127	n/r	3	1332 mg and 1998 mg	29% A 33% P n.s.	n/r	No differences in means	70%
Whitworth <i>et al.</i> (1996) ^{a,b} Austria	448	>4 days	12	1998 mg ^e	18% A; 7% P n.s.	139 A; 104 P	n/r	40%
Sass <i>et al.</i> (1996) Germany	272	14-28 days	12	1998 mg ^e	$P = 0.0007$ 45% A; 25% P	224 A; 162 P $P = 0.012$	trend in favour of A	49%
Pele <i>et al.</i> (1997) Belgium	188	14 days	3	1332 mg and 1998 mg	$P = 0.005$ 51% A; 15% P $P < 0.001$	57 A high 52 A low 34 P, $P < 0.05$	'significantly lower in A than P'	31% P 48% A
Geerlings <i>et al.</i> (1997) The Netherlands	262	5-28 days	6	1998 mg ^e	20% A; 10% P $P < 0.02$	61 A; 43 P $P = 0.026$	(data n/r) n/r. CDT improved A > P	41% A 31% P
Poldrugo <i>et al.</i> (1997) Italy	246	>4 days	6	1998 mg ^e	48% A; 32% P $P < 0.05$	99 A; 70 P $P = 0.007$	<1.3uln: 48% A; 21% P $P = 0.0017$	41%
Besson <i>et al.</i> (1998) ^{a,c} Switzerland	110	>4 days	12	1998 mg ^e	25% A; 9% P n.s.	137 A; 75 P $P = 0.013$	$P > A$ till 270 days $P \leq 0.02$	35%
UKMAS UK (this report)	581	0-56 days mean 25	6	1998 mg ^e	12% A; 11% P n.s.	77 A; 81 P n.s.	Reduced in both	35%

^aOther psychotropic drugs permitted for various periods.

^bInclusion specified GGT > 2 upper limit of reference range (uln) and/or MCV >98 fl (Poldrugo: and/or >95 fl).

^cLess than 60 kg body weight, 1332 mg.

^dDetoxification as out-patient in 20%; half were receiving treatment for the first time.

^eSome patients also received disulfiram.

CAD, cumulative abstinence days; GGT, γ -glutamyl transferase; MCV, mean red corpuscular volume; CDT, carbohydrate deficient transferrin; n/r, not reported; n.s., not significant.

ANNEXE 4 : résumé du PHRC déposé

Justification et objectifs :

- Environ 1 million de français sont dépendants à l'alcool, 5 millions ont des problèmes médicaux et/ou psychologiques et /ou sociaux liés à leur consommation. Près d'un patient sur cinq consultant un médecin généraliste a un problème d'alcool.
- Les thérapeutiques médicamenteuses proposées actuellement ne donnent pas de meilleurs résultats à un an que le placebo.
- Le « craving » (désir compulsif de reproduire le comportement d'addiction) est l'un des facteurs majeurs de réalcoolisation.
- Des études ouvertes laissent penser que le baclofène pourrait diminuer de façon importante et prolongée le craving à condition d'être administré à dose suffisante (jusqu'à 4mg/kg/j).
- L'objectif principal de cette étude est de prouver l'efficacité à un an du baclofène (consommation « normale » ou nulle d'alcool) comparé au placebo.
- Cette définition de l'efficacité (consommation « normale » ou nulle) est basée sur les nouveaux critères internationaux du traitement de l'alcoolisme (DSM 5 et European Medicines Agency (EMA) Septembre 2010).
- Les objectifs secondaires sont d'évaluer la tolérance du baclofène aux posologies élevées, de déterminer sa posologie optimale, et de mieux caractériser les patients pour lesquels cette molécule est efficace.
(Des échelles validées de « craving », d'anxiété, de dépression et de dépendance seront utilisées).

Critères d'inclusion :

- Tout patient de plus de 18 ans ayant une consommation excessive d'alcool (classification OMS et DSM IV) sevré ou non, faisant une demande de prise en charge.

Plan expérimental :

- Essai thérapeutique, pragmatique multicentrique, national, contrôlé versus placebo du baclofène à dose progressivement croissante jusqu'à un maximum de 4 mg/kg/j, en médecine générale.
- Etude randomisée en double insu.

Nombre de sujets nécessaires :

- Globalement les études montrent environ 20% de succès avec le placebo à un an.
- Sous l'hypothèse de 45% de succès du baclofène il faudrait 121 patients par groupe.
- La fréquence des sorties d'essai dans les études au long cours chez les patients alcooliques justifie une analyse en intention de traiter et donc de prévoir (pour 30% de perdus de vue) 242 patients.

Critère d'évaluation principal :

- Pourcentage de succès à un an (consommation « normale » ou nulle).

Résultats attendus :

- 15% d'efficacité de plus que le placebo.

Faisabilité :

-Participation de plusieurs réseaux d'addiction de médecins généralistes sur tout le territoire national et des Départements Universitaires de Médecine Générale de plusieurs facultés de médecine : 50 médecins, 5 patients par médecin.

-L'absence d'exigence de sevrage vise à tester l'intervention la plus simple possible, adaptée aux soins de premier recours, en privilégiant l'acceptabilité de l'étude et le transfert des résultats à la pratique quotidienne.

RESUME

Comparé aux ravages de l'alcoolisme, l'efficacité des traitements médicamenteux est modeste. D'après les résultats d'études préliminaires, le baclofène apparaît comme d'autant plus prometteur qu'il est utilisé à haute dose. Cette étude analyse l'efficacité à un an et la tolérance du baclofène à haute dose chez les alcooliques.

Les patients chez qui le baclofène a été initié il y a plus d'un an par deux médecins ont été analysés.

181 patients ont été inclus et 132 patients analysés (4 décès, 45 perdus de vue) : 62,9% d'hommes ; âge moyen 47,3 ans, prise d'alcool moyenne 192 g/j ; 85% avaient déjà essayé un médicament contre l'alcoolisme.

Un an après mise sous traitement, 80% des patients avaient une consommation adaptée dont 60% d'abstinents. En intention de traiter : 60% avaient une consommation adaptée dont 44% d'abstinents pour une dose moyenne de 129mg/j. Des effets indésirables transitoires et mineurs ont été rapportés par 85% des patients.

Ces résultats très encourageants demandent à être confirmés dans un essai randomisé contrôlé.

Some evidence suggest that high-dose of baclofen, could be a promising treatment for alcoholic patients. In this study, our aim was to investigate the efficacy and tolerability of high-dose baclofen in alcoholic patients.

All alcoholic patients to whom two ambulatory practitioners initiated more than one year before a baclofen treatment were analyzed.

181 patients have been included and 132 analyzed: mostly male (62.9%); had mean age 47.3 years; mean alcohol intake 192g/day; 85% had already tried a medication for alcoholism.

One year after baclofen initiation: 80% of the patients were abstinent or had consumption adapted. ITT: 60% had consumption adapted which 44% are abstinent for an average dose of 129 mg/day. Minor and transient adverse effects have been reported by 85% of patients.

These very encouraging results require to be confirmed in a randomized controlled trial.

DISCIPLINE

Doctorat en médecine générale

MOTS CLES

Alcool, Baclofène, Médecine Générale, Craving

UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS V)

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

15 rue de l'Ecole de Médecine

75270 PARIS CEDEX 06