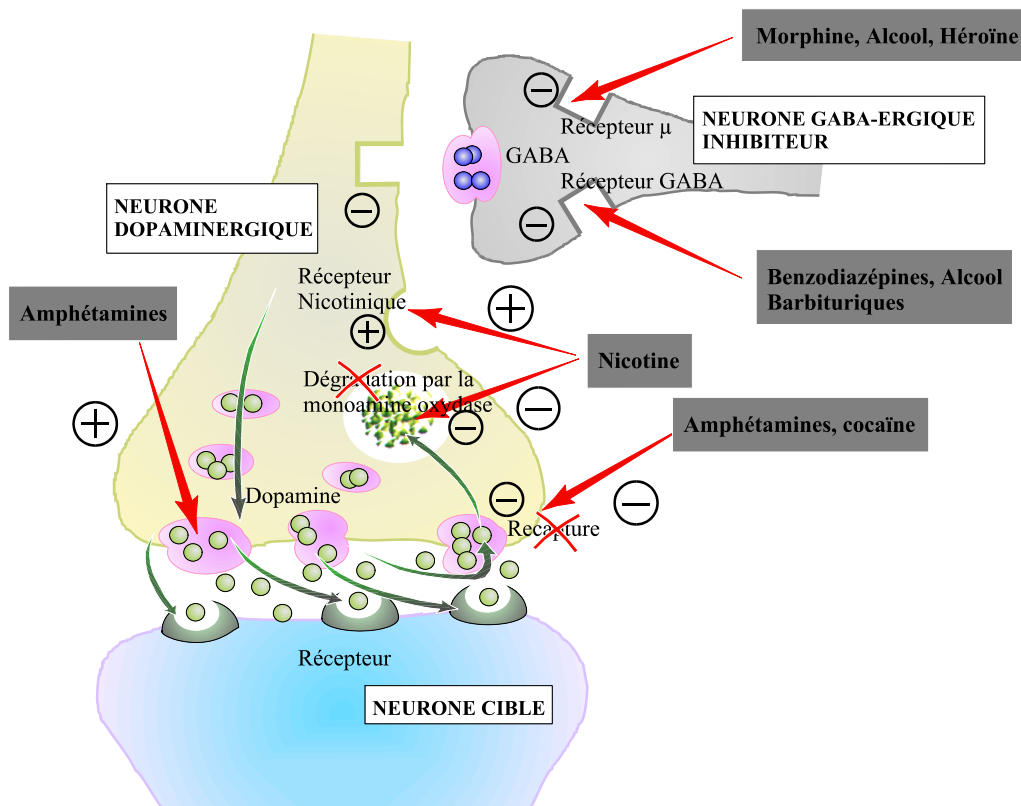


# BACLOFENE ET ALCOOL

Synthèse réalisée par F. PAILLE et L. MALET (15/06/11)

## LE GABA ET SES RECEPTEURS

L'acide  $\gamma$  amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Il semble intervenir dans de nombreux processus physiologiques comme le sommeil ou la mémoire. Il limite ou contrôle la surexcitation neuronale liée à la peur ou à l'anxiété. Son rôle paraît central dans les addictions. Le GABA peut en particulier inhiber l'activité tonique dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens.



Le GABA agit par 2 types de récepteurs différents GABA-A et GABA-B. Leurs rôles et leurs implications dans les addictions semblent distincts.

Le récepteur GABA-A est le plus répandu. Il est formé de cinq sous unités, comprenant des sites de fixation, notamment pour les benzodiazépines, les barbituriques, ou l'alcool. Son action est rapide en régulant l'ouverture d'un canal chlorique.

Le récepteur GABA-B existe sous deux isoformes, encore mal connues. Son action, par l'intermédiaire d'une protéine G, est plus lente. Certains effets ont été mis en évidence, dans des contextes thérapeutiques :

- effet spasmolytique certain,

- effet anxiolytique possible,

Drake RG *et al.* Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1177-1181.

Breslow MF *et al.* Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 353-356.

Knapp DJ *et al.* Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 582-595.

- effet addictologique probable, notamment par une action anticraving.

## BACLOFENE

### DONNEES GENERALES (source : Vidal 2011)

Le baclofène est une ancienne molécule commercialisé depuis 1974 sous le nom de Liorésal.

C'est un analogue structural du GABA, agoniste du récepteur GABA-B. Il possède

- une action antispastique (point d'impact médullaire).
- une action antinociceptive

Des travaux ont mis en évidence un effet anxiolytique

### AMM actuelle :

- **Indications** : contractures spastiques de la SEP, des affections médullaires, d'origine cérébrale
- **La posologie recommandée** est de 30 à 75 mg/jour en trois prises. En milieu hospitalier des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes.

L'initiation et l'arrêt d'un traitement par baclofène doivent être progressifs. Il est recommandé de débiter à 15 mg par jour, puis d'augmenter progressivement les doses pour limiter l'effet sédatif.

### Contre-indications : il y en a très peu

- \* hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients
- \* hypersensibilité ou intolérance au gluten
- \* enfant de moins de 6 ans (forme pharmaceutique inadaptée)
- \* grossesse (CI relative)

### Précautions d'emploi :

- \* Utilisation prudente chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale, d'insuffisance respiratoire.
- \* Des précautions particulières sont nécessaires lorsque le baclofène est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée.

- \* Chez les patients épileptiques, poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance.
- \* En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires.
- \* Lors d'une hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.

### Effets indésirables

- \* **Très fréquents**  $\geq 1/10$  :
  - . Affections du système nerveux : sédation, somnolence surtout en début de traitement, asthénie
  - . Affections gastro-intestinales : nausées
  
- \* **Fréquents**  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$  :
  - . Affections du système nerveux : dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, état euphorique, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale.
  - . Affections oculaires : troubles de l'accommodation
  - . Affections vasculaires : hypotension
  - . Affections gastro-intestinales : vomissements, constipation, diarrhée
  - . Affections de la peau : hyperhydrose, éruption cutanée
  - . Affections du rein et des voies urinaires : aggravation d'une dysurie pré-existante

### Interactions médicamenteuses

Surveillance particulière en cas d'association avec :

- \* les antihypertenseurs (risque d'hypoTA)
- \* les antidépresseurs tricycliques (risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire)
- \* les dépresseurs du SNC (augmentation du risque sédatif)
- \* la L-dopa

## BACLOFENE ET ALCOOL

### Baclofène et sevrage

Prévention du syndrome de sevrage : le rôle d'une diminution de l'activité du système GABAergique dans l'hyperexcitabilité du sevrage est connu depuis longtemps.

#### Données chez l'animal

Les études les plus anciennes sont partagées quant à l'efficacité du baclofène pour prévenir les complications du sevrage d'alcool chez l'animal :

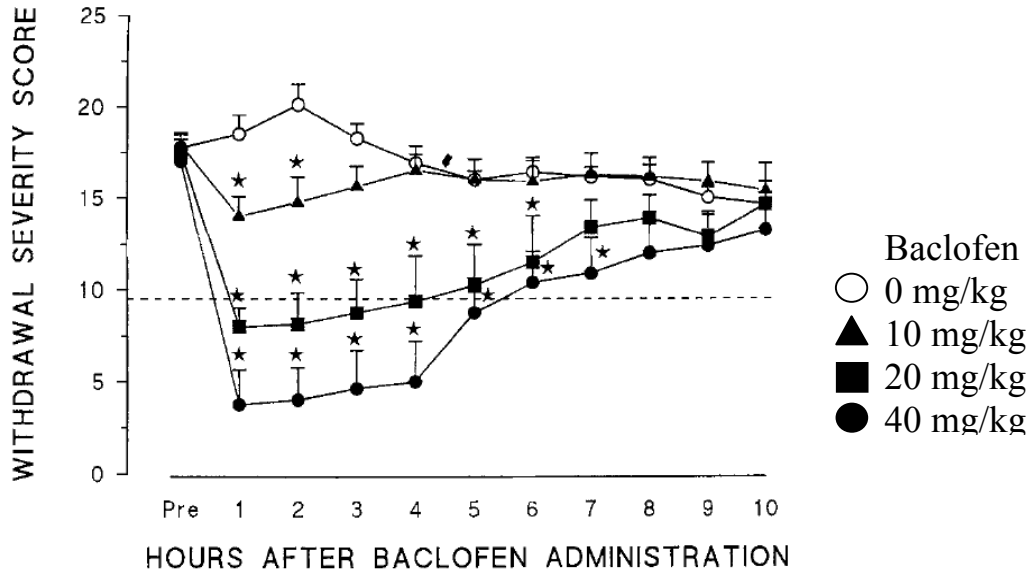
- **Singe rhésus** : inefficacité dans l'étude de Tarika JS (1980)  
Tarika JS et al. The effect of ethanol, phenobarbital, and baclofen on ethanol withdrawal in the rhesus monkey *Psychopharmacology* 1980; 70: 201-208.
- **Souris et rats** :  
Pour Humeniuk RE (1994), le baclofène était susceptible d'induire des convulsions au cours du sevrage chez des souris rendues alcoolo-dépendantes.  
Humeniuk RE et al. The effect of GABAB ligands on alcohol withdrawal in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49: 561-566.

D'autres étaient en faveur d'une efficacité du baclofène pour diminuer l'anxiété et les autres signes du sevrage d'alcool chez les rats rendus alcoolo-dépendants.

- File SE et al. Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. *Neuropharmacology* 1991; 30: 183-190.
- File SE et al. Effects of nitrendipine, chlordiazepoxide, flumazenil and baclofen on the increased anxiety resulting from alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 87-93.

Plus récemment, d'autres études ont été dans ce sens :

Etude de Colombo G (2000) chez des Rats Male Wistar rendus physiquement dépendants (intoxication continue forcée pendant 1 semaine).  
Le baclofène (administré en une seule injection intrapéritonéale) a diminué l'intensité des signes de sevrage à la dose de 20 mg/kg, sans que l'effet sédatif ne soit très marqué comme à 40 mg/kg.



Colombo G *et al.* Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Intake and Withdrawal Severity: I-Preclinical Evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000 ; 24 : 58-66.

Le baclofène aux doses de 1,25, 2,5 et 5 mg/kg bloque la réduction des interactions sociales induites par le stress et l'anxiété du sevrage d'alcool chez le rat.

Knapp DJ *et al.* Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 582-595.

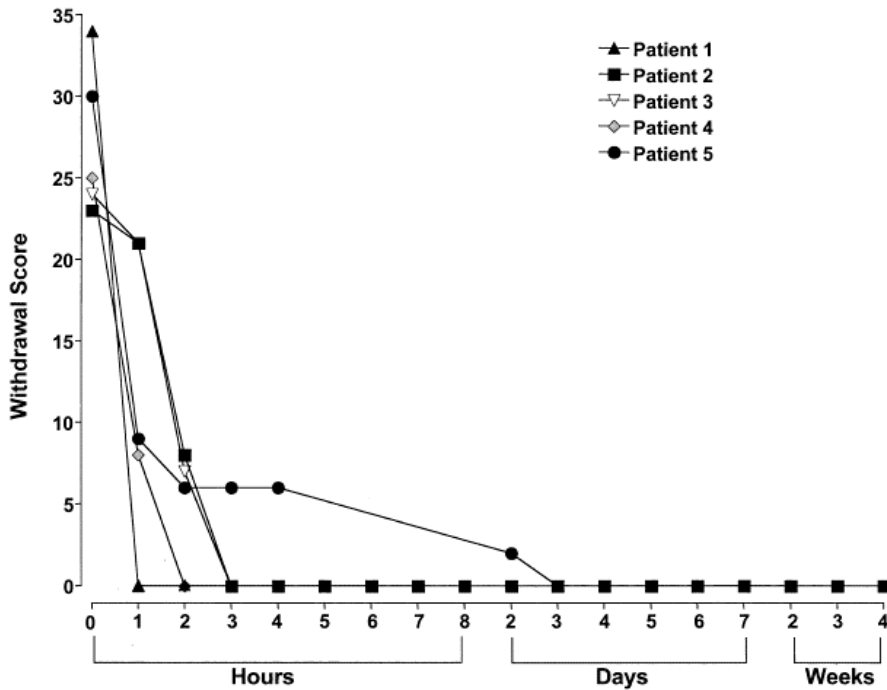
## Données cliniques

Plusieurs études se sont attachées à rechercher une diminution du syndrome de sevrage d'alcool sous baclofène.

La 1<sup>ère</sup> porte sur 5 patients alcoolo-dépendants (4 H), consommant 15 à 35 verres/j, présentant des signes de sevrage importants (score CIWA-A > 20).

Traitement : baclofène 10 mg/8h

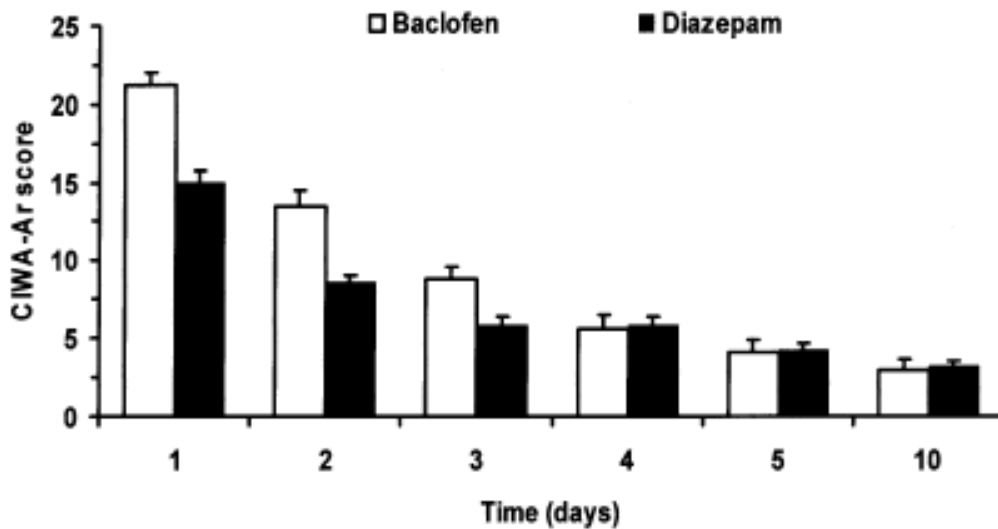
Evaluation : échelle CIWA-A. Disparition rapide des signes de sevrage chez tous les patients.

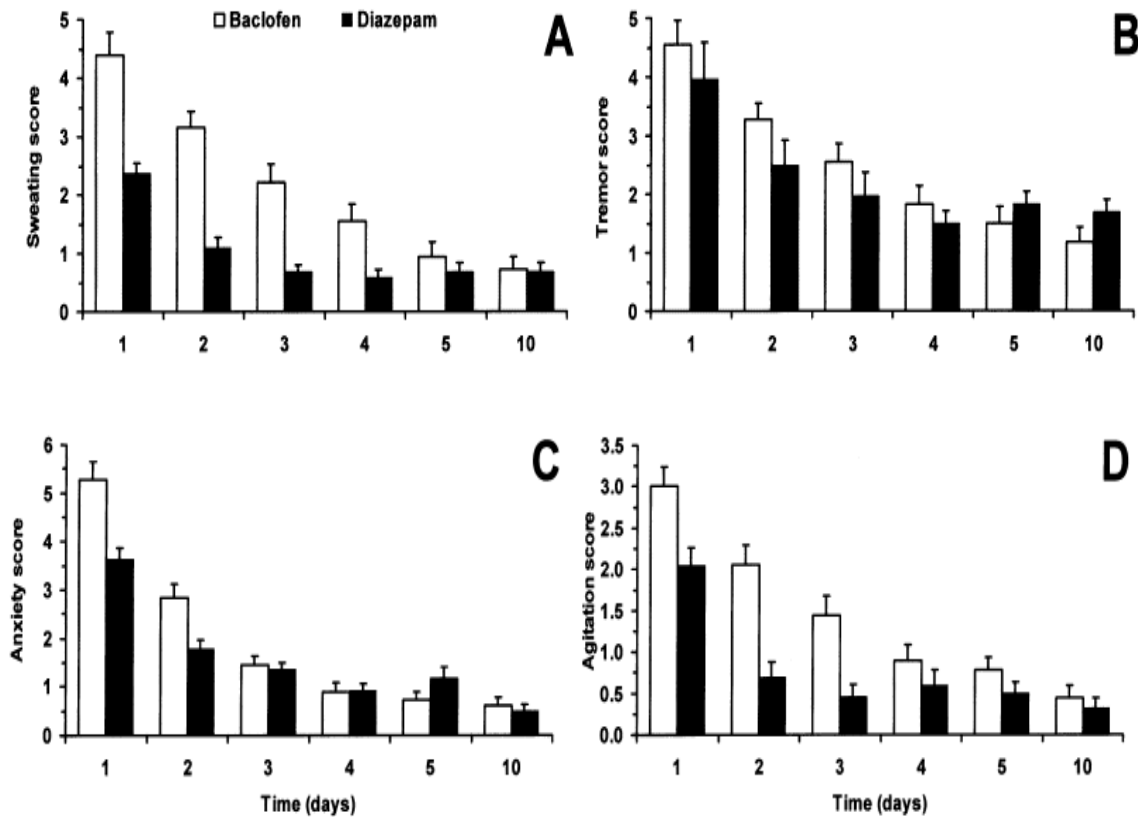


Addolorato G et al. Rapid Suppression of Alcohol Withdrawal Syndrome by Baclofen. *Am J Med* 2002

Une autre étude a été réalisée par la même équipe : étude randomisée en simple aveugle, 18 patients (3 F) sous baclofène 30 mg vs 19 patients (2 F) sous diazépam (0,5 à 0,75 mg/kg/j).

Evaluation : échelle CIWA-A (10 jours).





Les auteurs concluent que le baclofène est tout aussi efficace que le diazepam même s'ils notent un effet moins marqué du baclofène, au cours des premières heures, sur l'anxiété, les sueurs et les tremblements et une efficacité moindre sur l'agitation. Différents problèmes méthodologiques (étude en simple aveugle, faible nombre de patients...) doivent faire rester prudent quant aux conclusions.

Addolorato G *et al.* Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam. *Am J Med* 2006 ; 119 : 276.e13-276.e18.

Enfin, une étude rétrospective sur 17 patients conclut que le baclofène pourrait être efficace dans cette indication (12 patients classés en succès prophylactique du syndrome de sevrage, 2 échecs).

Stallings W *et al.* Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal : a retrospective chart review. *J Okla State Med Assoc* 2007 ; 100 : 354-360.

En 2003, Addolorato G a publié un cas clinique de delirium tremens traité avec succès par baclofène.

Addolorato G *et al.* Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration : a case report. *Clin Neuropharmacol* 2003 ; 26 : 258-262.

## Conclusion

Si quelques études très préliminaires évoquent une efficacité du baclofène pour prévenir voire traiter le syndrome de sevrage alcoolique ou des opiacés, il n'y a

guère d'étude solide sur ce point. Il convient, en particulier, de démontrer son apport par rapport aux benzodiazépines qui sont actuellement les produits de référence.

## Baclofène et prévention de la rechute

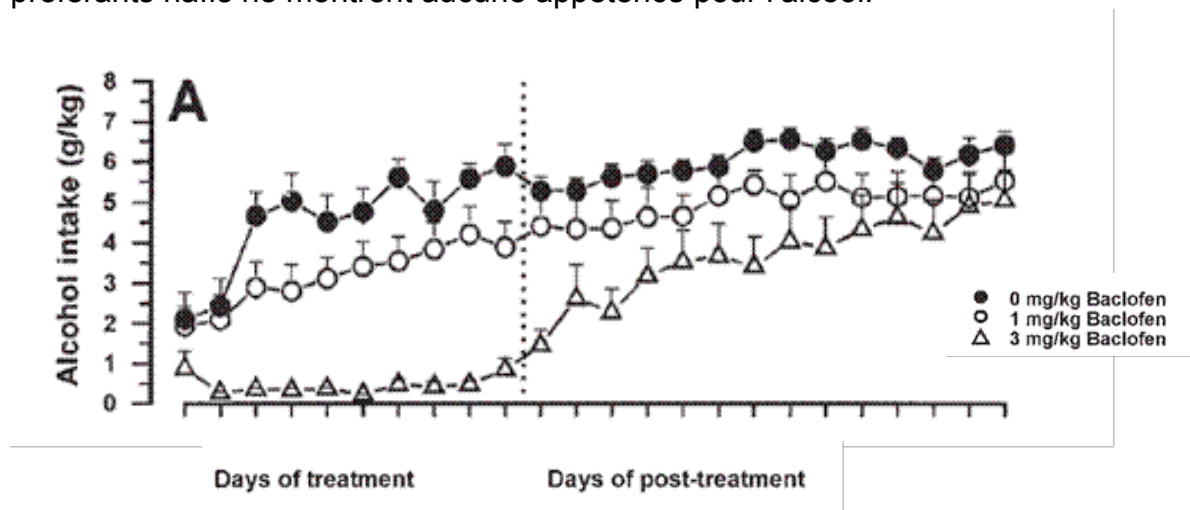
### Données chez l'animal

Chez les souches de rat alcoolo-préférants, plusieurs études ont montré que le baclofène :

- \* diminue l'auto-administration d'alcool, module l'acquisition du comportement de consommation, sans effet moteur
- \* limite quantitativement la consommation après sevrage

Etude chez des rats alcoolo-préférants (Sardinian).

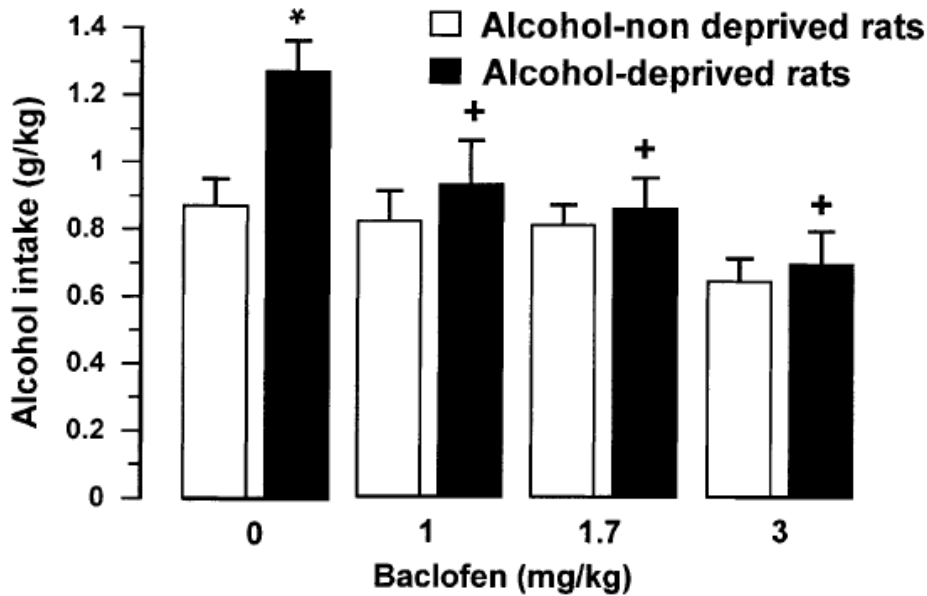
L'administration de baclofène prévient l'acquisition du comportement de consommation d'alcool chez les rats de façon dose-dépendante. A la dose de 3 mg/kg, les rats alcoolo-préférants naïfs ne montrent aucune appétence pour l'alcool.



Colombo G *et al.* The GABAB receptor agonist baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37 : 499-503

Une autre étude de la même équipe a testé l'effet du baclofène sur l'effet de privation d'alcool. Il s'agit d'un test proposé comme modèle de la rechute chez l'homme. Il consiste à mesurer l'augmentation transitoire de la consommation d'alcool qui survient chez des rats alcoolo-préférants (Sardinian) après une période de privation d'alcool. Cette étude montre que l'administration aiguë de baclofène à des doses de 1, 1,7 et 3 mg/kg supprime complètement cette augmentation de consommation pendant les 1ères heures chez les rats.





Colombo G *et al.* Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 70 : 105-108.

Des conclusions similaires ont été publiées en 2006.

Colombo G *et al.* Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats exposed to different alcohol concentrations. *Eur J Pharmacol* 2006 ; 550 : 123-126.

Une autre étude, toujours de la même équipe, a montré que l'administration de baclofène (1, 2, 3 mg/kg) à des rats alcoolo-préférerants ayant acquis un comportement d'auto-administration d'alcool, provoque une diminution marquée de la réponse après suppression de l'alcool (nombre d'appuis sur le levier d'auto-administration). Ceci sans modification de la réponse motrice.

Dans la même étude, l'administration de baclofène pendant la dernière session d'auto-administration d'alcool a réduit la consommation des rats pendant la session de 0,72 ± 0,16 g/kg à 0,59 ± 0,12 g/kg (à la dose de 3 mg/kg de baclofène).

Colombo G *et al.* Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology* 2003 ; 167 : 221-224.

Dans l'étude de Besheer chez des souris C57BL/6J, le baclofène a réduit la réponse à l'effet renforçant de l'alcool à des doses qui inhibent aussi l'activité motrice (10 mg/kg) et potentialisent les effets sédatifs de l'alcool. De ce fait, les auteurs s'interrogent sur la pertinence de la prescription du baclofène chez les patients.

Besheer J *et al.* GABA(B) receptor agonist reduce operant ethanol self-administration and enhance ethanol sedation in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology* 2004 ; 174 : 358-366.

Une étude de Maccioni avec un protocole similaire a montré que le baclofène réduit significativement, de manière dose-dépendante, le nombre d'appuis pour obtenir de l'alcool de la part des rats. Cette baisse est comparable à celle obtenue avec la

naloxone. Le baclofène retarde aussi le début de la consommation. Les auteurs évoquent une diminution de la « motivation » à débiter la consommation des rats.

Maccioni P et al. Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. *Alcohol* 2005; 36: 161-168.

Le baclofène (0,5, 1, 2 et 4 mg/kg) diminue de façon dose-dépendante l'auto-administration d'alcool chez les rats rendus alcoolo-dépendants.

Walker BM et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 11-18.

D'autres études récentes ont montré un effet du baclofène sur la réduction de consommation d'alcool chez le rat.

Walker BM et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 11-18.

Quintanilla ME et al. Baclofen reduces ethanol intake in high-alcohol-drinking University of Chile bibulous rats. *Addict Biol* 2008 ; 13 : 326-226.

Maccioni P et al. Baclofen attenuates cue-induced reinstatement of alcohol-seeking behaviour in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend* 2008 ; 95 : 284-287.

Le travail de Moore, publié en 2009, montre que la micro-injection de baclofène dans l'aire tegmentale ventrale antérieure réduit la consommation compulsive d'alcool chez les souris C57BL/6J.

Moore EM et al. Site-specific micro-injection of baclofen into the anterior ventral tegmental area reduces binge-like ethanol intake in male C57BL/6J ? *Behav Neurosci* 2009 ; 123 : 555-563.

**En conclusion, les données pharmacologiques expérimentales sont en faveur d'un rôle important du GABA et de ses récepteurs dans le craving. L'expérimentation animale met en évidence des effets multiples, modulateurs, dose-dépendants du baclofène.**

**Cependant la plupart des études viennent de la même équipe avec les mêmes modes opératoires. Il serait utile de disposer d'autres résultats.**

## Données cliniques

Quelques études, portant toujours sur de petits nombres de patients, ont recherché un effet du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.

## Case report

3 cas cliniques ont été rapportés.

Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 147-150.

- Homme de 50 ans, alcoolo-dépendant, avec un trouble anxieux comorbide préexistant
- Autoprescription (postulat d'un effet dose) : augmentation des doses jusqu'à 270 mg/jour (3,6 mg/kg) en 5 semaines puis diminution, du fait d'effets sédatifs, de la dose d'entretien à 120 mg/j  $\pm$  40 mg.
- Abstinence sans effort à 9 mois. Le patient décrit que ce traitement lui a permis de « supprimer son craving et tous les signes de l'alcoolo-dépendance et de contrôler une anxiété comorbide réfractaire. »

Bucknam A. Suppression of symptoms of alcohol-dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007 ; 42 : 158-160.

- Homme de 59 ans, présentant un trouble anxio-dépressif (sévère, préexistant?). Histoire familiale d'alcoolisme.
- Consommation de 35 verres/semaine, jusqu'à 12 verres/occasion
- Le traitement par baclofène à la dose de 100 mg/j  $\pm$  40 mg (automédication) a permis une consommation occasionnelle et contrôlée (12 verres/semaine et 3 verres / occasion)
- Traitement antidépresseur (paroxétine) associé (rechute dépressive)

Agabio R et al. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient : a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 319-320.

Ce cas confirme les impressions des 2 premiers.

## Essais cliniques non contrôlés

Addolorato G et al. Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II-Preliminary Clinical Evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000 ; 24 : 67-71.

La 1<sup>ère</sup> étude d'Addolorato a porté sur 10 hommes « alcooliques », âgés en moyenne de 44 ans, consommant 8 verres/jour, depuis 15 ans.

Traitement : baclofène 30 mg/jour pendant 1 mois. Quatre évaluations (abstinence, Alcohol Craving Scale).

8/10 hommes sont demeurés abstinents avec une disparition complète du craving à un mois.

**Table 1.** Alcohol Craving Score Median Value and (Range) of Subjects Treated With Baclofen at the Start of the Study (T0) and at Each Outpatient Weekly Visit (T1–T4)

Subjects	n	T0	T1	T2	T3	T4
Whole group	9	9 (3–14)	3 (0–8)*	1 (0–6)*	1 (0–4)*	0 (0–4)*
Group A	7	8 (3–14)	3 (0–8)*	1 (0–6)*	1 (0–4)*	0 (0–4)*
Subject 1		9	2	3	2	2
Subject 2		14	8	6	4	4

Group A: subjects abstinent throughout the experiment period; Subjects 1 and 2: subjects not abstinent throughout the experiment period. \*  $p < 0.01$  vs. T0.

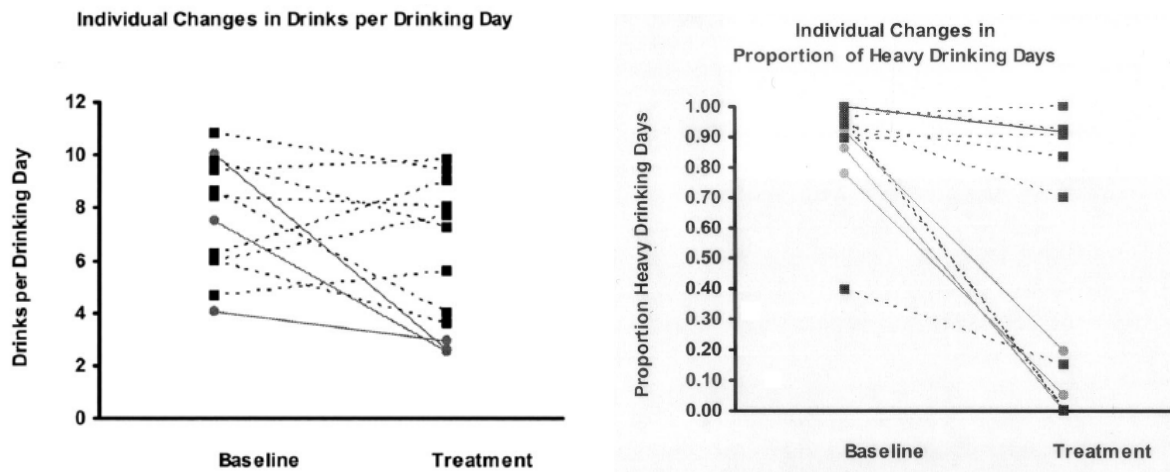
Flannery B *et al.* Baclofen for Alcohol Dependence: A Preliminary Open-Label Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004 ; 28 : 1517-1523.

Cette étude a concerné 9 hommes et 3 femmes, alcoolo-dépendants, traités par baclofène à la dose de 30 mg/j.

2 patients ont arrêté le traitement du fait d'effets indésirables.

6 l'ont interrompu avant 1 mois.

Ces données sont interprétées comme montrant une réduction significative du nombre de verres / jour de consommation et du nombre de jours de forte consommation, une augmentation du nombre de jours sans alcool, une diminution de l'anxiété et du craving.



Fin 2010, Avanesyan a présenté un abstract à l'AASLD 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 (50 à 3 verres/j).

Les paramètres hépatiques se sont améliorés (bilirubine et transaminases).

Le baclofène a été bien toléré.

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.

### **Les séries empiriques de baclofène haute dose (3 publiées)**

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* 2010 ; 168 : 159-162.

Il s'agit d'une série empirique portant sur 130 patients alcoolo-dépendants suivis avec un recul d'au moins 3 mois.

Il s'agit d'un protocole de type « compassionnel » chez des patients :

- sollicitant un traitement par baclofène haute dose
- chez qui les traitements antérieurs ont été des échecs
- ne présentant pas de contre-indications somatiques ou psychiatriques
- capables de lire et de signer le formulaire d'information.

Dans cette série, 59 % des patients présentaient une pathologie psychiatrique associée. 64 % avaient un traitement psychotrope (antidépresseur, anxiolytique) qui n'a pas été modifié.

Les doses de baclofène ont été augmentées progressivement de 30 mg par semaine. Suivi : rendez-vous 3 semaines à 1 mois plus tard pour bilan des effets thérapeutiques et des effets indésirables, puis RV mensuel. A partir de 150 mg, les patients étaient incités à gérer eux-mêmes leurs posologies.

Les résultats publiés doivent être interprétés avec précaution puisque 30 patients sont exclus des analyses (18 perdus de vue et 12 arrêts précoces du fait d'effets secondaires). Ces patients seraient, dans le cadre d'un essai, considérés comme des échecs.

Résultats à 3 mois (N = 100) (ou 130 si l'on réintègre tous les patients dépendants inclus dans l'étude)

Patients abstinents (sans effort) = arrêt total ou contrôlé : 50 % (38 % si l'on réintègre dans l'analyse tous les patients alcoolo-dépendants inclus).

Demi-succès = diminution d'au moins 50 % de la consommation : 34 % (26 %)

Echec (ou rechute) : 16 % (36 %)

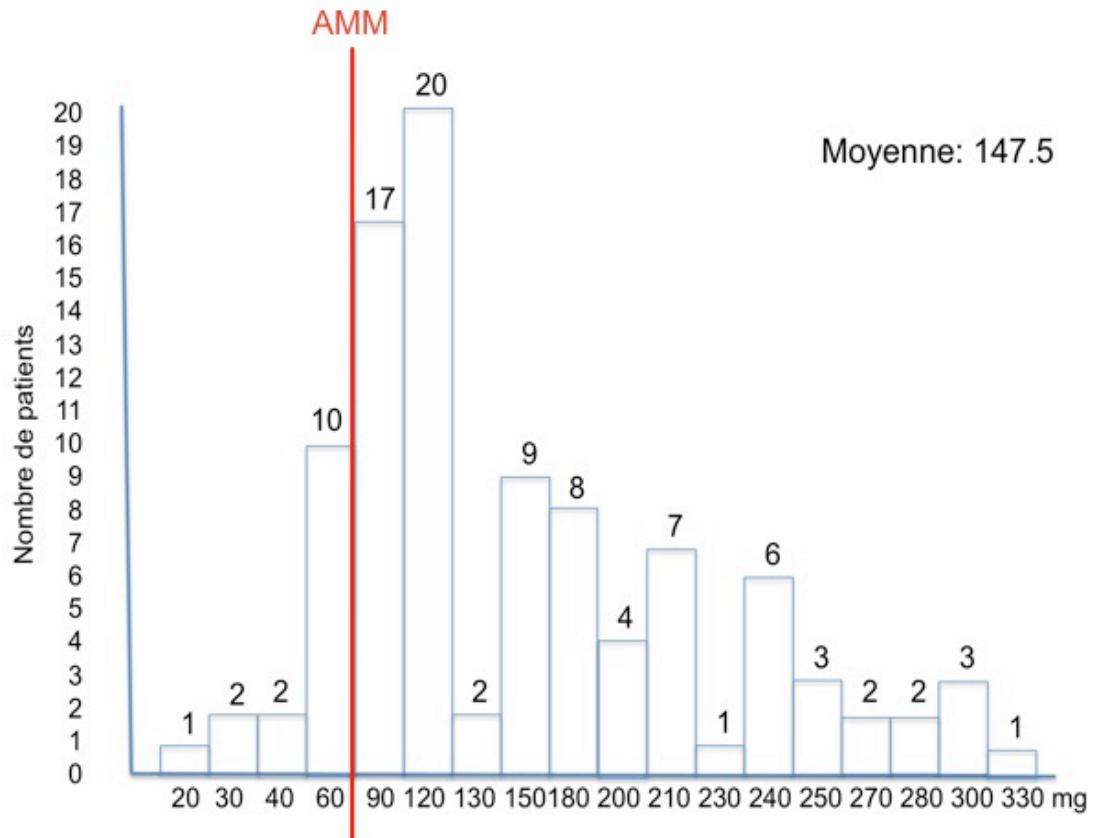
Résultats à 6 mois (il ne reste plus que 61 patients)

Patients abstinents (sans effort) = arrêt total ou contrôlé : 53 %

Demi-succès = diminution d'au moins 50 % de la consommation : 16 %

Echec (ou rechute) : 31 %

Une diminution ou une suppression totale de l'envie de boire a été constatée chez 92 % des patients.



Doses maximales prises pour l'ensemble des patients

**Les effets indésirables** correspondent aux effets indésirables connus. Ils ont été fréquents (88 %) ; aucun effet grave n'est reporté.

Les événements indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont :

- Fatigue, somnolence 64 (64 %)
- Insomnie 31 (31 %)
- Vertiges 21 (21 %)
- Troubles digestifs 21 (21 %)
- Paresthésies 18 (18 %)
- Nausées / vomissements 17 (17 %)
- Altérations sensorielles 16 (16 %)
- Troubles sexuels 15 (15 %)
- Douleurs diverses 14 (14 %)
- Dépression 10 (10 %)
- Perte de poids 10 (10 %)

En cas de troubles psychiatriques associés, l'efficacité semble moindre à 6 mois. 66 % des patients étaient fumeurs, sans changement sous baclofène.

#### En somme :

Cette série met en évidence 38% d'efficacité, à 3 mois... chez des patients motivés, demandeurs et très informés.

Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Alcoologie Addictologie* 2010 ; 32 : 119-124.

Cette 2<sup>ème</sup> série (partiellement publiée) comporte 54 patients suivis pendant 1 an. Elle a montré que

- 25 patients (46 %) ont pu atteindre la dose théorique maximale de 3 mg/kg ;
- 18 patients (33 %) ont pris une dose comprise entre 1 et 2,5 mg/kg ;
- 8 patients (15 %) ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables.
- 26 (48 %) des patients ayant pris au moins un comprimé de baclofène ont cessé de boire ou réduit leur consommation en dessous des recommandations de l'OMS.

Rigal L, et al. Is high-dose baclofen a safe and effective treatment of alcoholism ? A 1-year retrospective study. *Fund Clin Pharmacol* 2011 ; 25 : Suppl 1 : A346.

Une 3<sup>ème</sup> cohorte a été présentée plus récemment. Les patients en difficulté avec l'alcool ont été recrutés en Médecine Générale. Tous ont reçu du baclofène, sans sevrage préalable. La posologie moyenne était de 129 mg/j. Sur les 181 patients inclus, 132 patients ont été suivi pendant au moins un an. Quatre sont décédés, 45 ont été perdus de vue au cours de l'étude. Parmi les patients revus, 80 % étaient abstinents ou avaient une consommation d'alcool inférieure aux seuils acceptés en France (58,6 % si l'on prend en compte tous les patients inclus). 92 % déclaraient avoir ressenti une diminution de leur craving.

La plupart des patients (85 %) ont eu des effets indésirables transitoires : fatigue ou somnolence (47 %), insomnie (26 %), troubles digestifs (19 %), vertiges (19 %), troubles sexuels (17 %).

L'efficacité était également moins bonne en cas de troubles psychiatriques associés.

**Il ressort de ces séries empiriques haut dosage (et de l'avis plus subjectif des médecins prescripteurs) que :**

- **Le baclofène semble avoir un effet anti-craving, mais la relation dose-effet n'est pas évidente.**
- **La balance bénéfico-risque semble favorable du fait de la gravité de la maladie alcoolique, même si la balance bénéfico-tolérance est incertaine**
- **L'impression subjective des médecins prescripteurs (motivés) est plutôt positive, mais l'expérience est limitée aux patients demandeurs.**

## **Essais cliniques contrôlés**

Addolorato G *et al.* Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized study. *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37 : 504-508.

Cette étude, randomisée, réalisée en double-aveugle vs placebo a concerné 39 patients alcoolodépendants (dont seulement 28 ont été éligibles à l'analyse), 17 sous baclofène 30 mg vs 11 sous placebo (sevrage et maintien de l'abstinence)

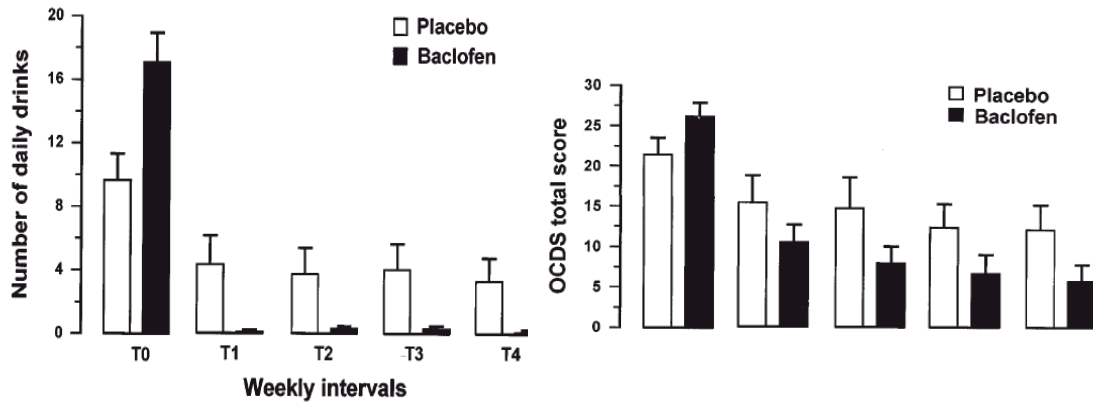
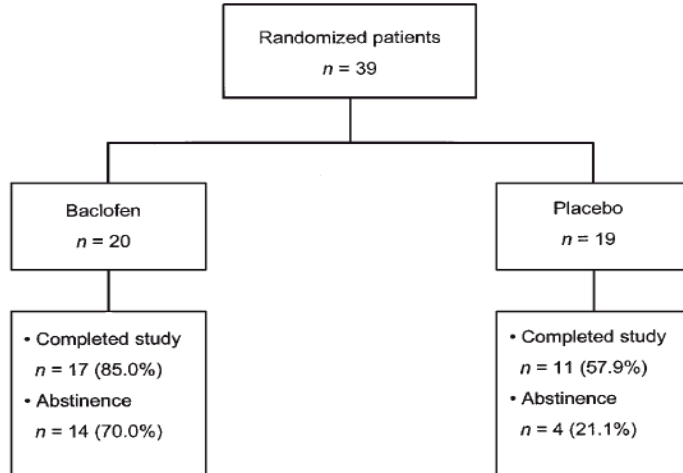
La prescription de diazépam était possible mais s'est avérée inutile.

Evaluation : abstinence à 1 mois

Groupe baclofène = 70 %

Groupe placebo = 21 %

Une diminution importante du nombre de verres consommés par jour a également été constatée (consommation pratiquement nulle sous baclofène).



Addolorato G *et al.* 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 : 1915-1922.

Cette étude a porté sur 84 patients alcoolo-dépendants cirrhotiques (sevrés par diazépam).

Il s'agit d'une étude en double aveugle, randomisée, baclofène 30 mg/j vs placebo, pendant 12 semaines.

Critères d'évaluation:

- . Rechute (4 verres/j ou + de 14 verres/semaine)
- . Craving (évalué par l'Obsessive and Compulsive Drinking Scale / OCDS)

Sorties d'essai : baclofène 6/42 - placebo 13/42 (p = 0,12)



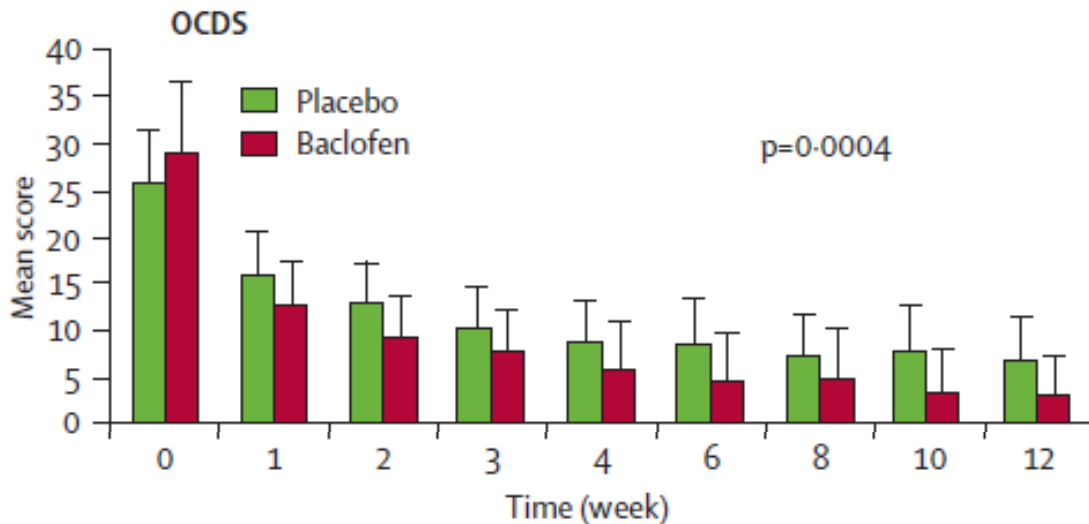
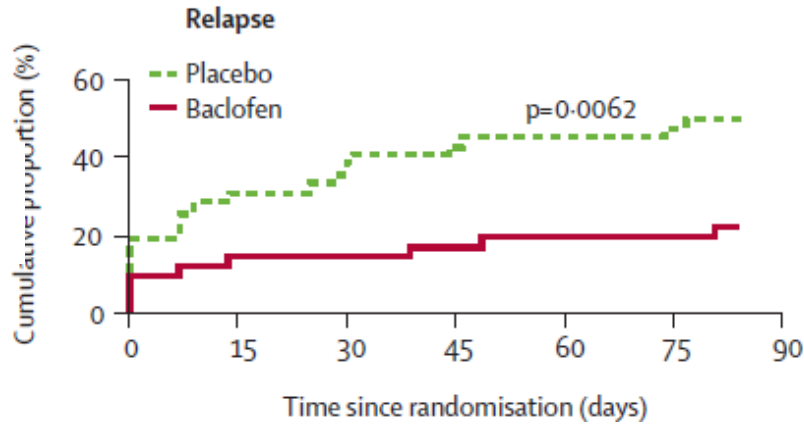
### Principaux résultats :

Le taux de rechutes a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe baclofène :

- . après 30 jours de traitement = 38% vs 14%
- . et après 60 jours de traitement = 45% vs 19%

Diminution des scores OCDS totaux sur 12 semaines dans les deux groupes.

Diminution plus importante dans le groupe baclofène des taux sanguins des enzymes hépatiques.



Garbutt a publié en 2010 un essai thérapeutique réalisé en double aveugle, baclofène 30 mg/j vs placebo pendant douze semaines.

80 patients alcoolo-dépendants ont été recrutés par annonces (journaux, radio). Randomisés en deux groupes, ils ont bénéficié, en plus du traitement médicamenteux (ou de placebo), d'une prise en charge psychosociale de faible intensité type BRENDA.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de jours de forte consommation (définis comme une consommation  $\geq 5$  verres/jour).

### Résultats :

76 % des patients ont terminé l'étude. Aucune différence n'a été observée au profit du baclofène en ce qui concerne le pourcentage de jours de forte consommation (25,9 % sous baclofène vs 25,5 % sous placebo). Il n'y a pas eu non plus de différence en ce qui concerne le pourcentage de jours d'abstinence, le délai de reprise du premier verre ou le délai de rechute (reprise d'une forte consommation), le craving.

Le baclofène a diminué significativement l'anxiété.

La tolérance a été bonne.

Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1-9.

Rapportons enfin un essai thérapeutique publié en 2009 et qui s'est essentiellement intéressé à la tolérance du baclofène chez des consommateurs excessifs, non dépendants : moyenne d'âge = 28,9 ans – Nombre moyens de verres consommés par semaine = 28,2.

Le baclofène, à la dose de 40 ou 80 mg a été testé en association avec des boissons contenant soit de l'alcool (dose par individu d'environ 0,75 g/kg) soit du placebo.

L'étude a été réalisée en double-aveugle.

Le baclofène n'a pas augmenté les effets subjectifs positifs induits par l'alcool. Il a provoqué des effets sédatifs et altéré les performances sans potentialisation des effets de l'alcool. Il n'a pas eu d'effet sur le craving dont les scores étaient assez bas chez ces patients.

Evans SM et al. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009 ; 33 : 19-30.

## **Tolérance**

### **Données de la pharmacovigilance**

- \* Le recul de prescription concernant le baclofène est long même si le baclofène per os est moins utilisé depuis la mise à disposition, en 1995, d'une forme injectable intrathécale.

La pharmacovigilance s'adresse donc à un nombre important de patients y compris aux posologies élevées de l'AMM : environ 1 million de patients/année pendant plus de vingt ans, à posologie moyenne de 75 mg/jour.

- \* A fortes doses (100 à 150 mg/jour) en utilisation chronique, les événements indésirables graves signalés ont été très rares, tous réversibles (pour ceux dont on connaît l'évolution). A ce jour, aucun décès n'a été attribué au baclofène
- \* Quelques cas de syndrome de sevrage (confusion, crises d'épilepsie) ont été signalés

Les cas de surdosage se traduisent par somnolence, léthargie ou coma mais il ne semble pas que l'effet myorelaxant conduise à une détresse respiratoire. Il n'existe pas d'antidote au baclofène.

### **Données de la littérature**

La tolérance du baclofène utilisé à fortes doses est un sujet d'interrogation car peu d'études sont disponibles.

Quelques travaux montrent une bonne tolérance pour de fortes doses (jusqu'à 300 mg/jour) utilisées en thérapeutique dans la sclérose en plaque ou la dystonie chez l'enfant.

Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992 ;15 : 276-288

Smith CR et al. High-dose oral baclofen : experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991 ; 41 : 1829-1831.

Smith CR a montré, dans un échantillon de patients suivis en ambulatoire et traités par baclofène pour sclérose en plaques (> 80 mg/j), que ces doses n'étaient pas associées à des arrêts de traitements plus nombreux.

Plus récemment, Leung a repris les principaux symptômes observés chez 23 patients victimes de surdosage : le baclofène provoque surtout des troubles neurologiques :

- Crises convulsives : 4 cas
- Troubles de la conscience : 8 cas
- Delirium : 8 cas

et cardiovasculaires :

- HTA : 13 cas
- Hypotension : 1 cas
- Bradycardie sinusale : 6 patients
- Tachycardie sinusale : 5 cas

Parmi les autres troubles relevés :

- Myosis : 5 cas
- Mydriase : 7 cas
- Réflexes diminués ou absents : 13 patients

Des doses > 200 mg étaient prédictives de delirium, coma, convulsions.

Leung NY et al. Baclofen overdose : defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006 ; 18 : 77-82.

Concernant l'étude IBIS (international baclofen intervention study), coordonnée par Addolorato, il s'agit au départ d'une étude internationale : Italie, Royaume-Unis, Autriche et Australie. En fait, seuls les patients inclus par les centres italiens ont pu être retenus pour l'analyse, les autres dossiers étant trop incomplets, soit 32 patients seulement, répartis en 3 groupes : baclofène 30 mg/j, 60 mg/j et placebo. La faiblesse de l'effectif n'a pas permis de réaliser une analyse d'efficacité sur les critères habituels.

Le baclofène a été bien toléré, 1 seul patient, à 60 mg/j, nécessitant une réduction à 30 mg/j du fait d'une importante fatigue.

In: Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2113-2117.

Un cas d'hépatite aiguë non grave rapportée au baclofène vient d'être publié en 2011.

Macaigne G et al. Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol dependent patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : 420-421.

## Remarques sur les études publiées

### Ont été publiés :

- 8 études thérapeutiques
  - . 3 études non contrôlées ont porté sur 36 patients, traités par 30 mg de baclofène.
  - . 3 suivis de cohorte ont inclus 365 patients ayant bénéficié de doses très variables de 20 à 330 mg/j de baclofène.
  - . 3 études contrôlées ont analysé 192 patients. Au total, seulement 102 patients ont été traités par baclofène (99 analysés). Elles ont utilisé une dose faible de 30 mg/j. Leur durée est courte durée : 4 et 12 semaines.
  - . Quant à l'étude chez des consommateurs excessifs non dépendants, elle a montré une assez bonne tolérance aux doses de 40 et 80 mg, y compris en présence d'alcool, mais n'a pas mis en évidence d'effet sur le craving.
- On dispose encore de 3 cas cliniques qui ont utilisé des posologie beaucoup plus importantes (jusqu'à 270 mg).

La tolérance est globalement assez bonne. L'augmentation des doses provoque, comme attendu, principalement des effets sédatifs marqués qui nécessitent une diminution de posologie pour être compatible avec une activité habituelle, ainsi qu'une fatigue.

De ce fait, il n'est pas possible de conclure quant à l'efficacité du baclofène dans la prévention de la rechute chez les patients alcoolo-dépendants.

Si la tolérance semble avoir été globalement satisfaisante, des études sur de plus grandes populations sont là encore nécessaire pour préciser le rapport bénéfice/risque.

Enfin, il n'est pas possible de savoir s'il existe des profils de patients répondeurs à ce traitement.

## Perspectives

Outre les nécessaires études complémentaires concernant le baclofène, agoniste GABA<sub>B</sub> direct, des perspectives sont ouvertes par les modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA<sub>B</sub>. Il existe en effet sur ce récepteur un site indépendant du site récepteur du GABA, qui a une action modulatoire de son activité par mécanisme allostérique. Ainsi, certains composés comme le CGP 7930, le GS 39783, le BHF 1765... augmentent la puissance et l'efficacité du GABA (ou des agonistes directs) pour activer le récepteur GABA<sub>B</sub>. Ces molécules n'ont pratiquement pas d'effet agoniste propre en l'absence de GABA. Elles ne font qu'accroître l'action de celui-ci.

Un certain nombre d'études chez l'animal ont montré que ces molécules reproduisent les effets du baclofène : anxiolyse, modification du comportement par rapport à la cocaïne et à la nicotine, suppression de l'acquisition du comportement de consommation d'alcool chez les rats naïfs et diminution de la consommation des rats alcoolo-préférants ainsi que leur motivation à consommer de l'alcool.

Maccioni P et al. Role of the GABA<sub>B</sub> receptor in alcohol-seeking and drinking behavior. *Alcohol* 2009 ; 43 : 555-558.

Maccioni P et al. Specific reduction of alcohol's motivational properties by the positive allosteric modulator of the GABA<sub>B</sub> receptor GS39783. Comparison with the effect of the GABA receptor direct agonist, baclofen. *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 : 1558-1564.

Maccioni P et al. Reduction of alcohol's reinforcing and motivational properties by the positive allosteric modulator of the GABA(B) receptor, BHF177, in alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2009 ; 33 : 1749-1756.

L'étude de telles molécules, d'abord chez l'animal, puis chez l'homme, est donc une piste de recherche potentiellement prometteuse.

## Conclusion générale

Il existe sur le baclofène des données tant scientifiques, publiées dans la littérature internationale, que provenant de l'expérience clinique faisant évoquer un effet positif de cette molécule sur la rechute chez les patients alcoolo-dépendants après sevrage.

Cependant ces études portent sur de petits nombres de patients et sont hétérogènes. Presque toutes les études sont affectées de biais méthodologiques qui atténuent la portée des conclusions.

Dans son point d'information de juin 2011, l'Afssaps, indique que :

**« 1. Le bénéfice du baclofène dans l'alcoolo-dépendance n'est pas démontré à ce jour.**

*Aussi, il n'est pas possible à ce jour de statuer sur l'efficacité de ce médicament et d'établir des recommandations dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.*

**2. Les données de sécurité d'emploi dans l'alcoolo-dépendance sont limitées**

**3. Il est nécessaire de disposer d'une étude clinique bien conduite**

*Elle rappelle l'existence de médicaments autorisés dans le traitement de l'alcoolo-dépendance, et met en garde quant à l'utilisation hors AMM du baclofène dans cette indication. »*

La seule façon de sortir de la situation actuelle est de mettre en place très rapidement :

- des essais cliniques de qualité scientifique incontestable, s'appuyant sur les recommandations européennes en matière d'essais thérapeutiques dans le domaine des addictions (Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence (Europe)), qui permettront de préciser
  - l'efficacité du baclofène dans la prévention de la rechute alcoolique,
  - sa tolérance,
  - l'intervalle de posologie ayant le meilleur rapport bénéfice / risque,
  - les éventuels profils de patients répondeurs.

Soulignons qu'un des problèmes spécifiques à l'utilisation de hautes doses de baclofène est la difficulté de maintenir le double aveugle du fait des effets sédatifs de ce médicament. De plus, sa sécurité d'emploi devient incertaine dans la vie courante et dans une grande population.

Deux essais complémentaires (hospitalier et médecine générale) sont actuellement autorisés et financés par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

- Essai multicentrique, comparatif, randomisé, en double insu, évaluant sur deux groupes parallèles l'efficacité versus placebo du baclofène à la posologie de 90mg/j dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage hospitalier chez des patients alcoolo-dépendants bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge non médicamenteuse de renforcement motivationnel et de psychothérapie de soutien (essai de pharmacothérapie on top d'une prise en charge conventionnelle). Pr Detilleux – Paris Cochin (2009)
- Traitement de l'alcoolisme : essai thérapeutique randomisé en double insu pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo. Pr P. Jaury – Paris Cochin (2011).
- Parallèlement, un corpus de connaissances pragmatiques issues de la pratique des prescripteurs actuels pourrait être constitué pour en préciser l'utilisation dans « la vraie vie ».

A la date d'écriture de ce rapport, il n'est pas possible de valider formellement l'utilisation en routine du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants. Les nombreuses incertitudes qui demeurent sur son utilisation pratique en font pour l'instant un traitement de 2<sup>ème</sup>, voire de 3<sup>ème</sup> ligne, lorsque les traitements actuellement validés n'ont pas donné les résultats escomptés. Du fait de l'existence de nombreuses prescriptions anticipant les résultats des études contrôlées, il convient d'insister sur les quelques principes généraux de surveillance des traitements.

**Rappelons enfin que la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique.**