

Titre :

Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert

Auteurs :

O. Ameisen, State University of New York, Downstate Medical Center, New York, Etats-Unis
R. de Beaurepaire, Centre hospitalier Paul-Guiraud, 54, avenue de la République, 94806 Villejuif, France

Copyrights :

©2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Des extraits sont donnés ici dans un but informatif et éducatif avec des annotations pour certains termes techniques.

Extrait n°1

"Résumé

Cet article rapporte les résultats d'un essai en ouvert, pendant trois mois, du baclofène chez des sujets alcoolo-dépendants. Le baclofène était prescrit à doses progressivement croissantes, avec pour limite supérieure 300mg/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 15mg/jour à 300mg/jour, avec une moyenne de 145mg/jour. Environ deux tiers des patients ont eu besoin d'une dose supérieure à celle autorisée de 80mg/j.

Extrait n°2 *Petit rappel de la situation actuelle.*

Le mot craving est d'origine anglaise, on peut le traduire par "envie irrépressible". On dit plus couramment : "manque d'alcool".

"1.Introduction

L'alcoolisme est une maladie dévastatrice pour laquelle il n'existe toujours pas de traitement pharmacologique véritablement efficace [7]. Depuis une vingtaine d'années, se fondant sur l'idée que la « réduction » du craving pourrait réduire le risque de rechute et donc améliorer le pronostic de cette maladie

qui aux seuls Etats-Unis est responsable de 100 000 décès par an, un modèle thérapeutique a été proposé [16,20]. Ce modèle thérapeutique fait appel à des médicaments dénommés « anticraving », qui incluent la naltrexone, l'acamprosate, le baclofène à faible dose (30 mg/jour), le topiramate et l'ondansetron. Tous ont fait la preuve de leur efficacité à réduire le craving dans des essais cliniques randomisés, mais malgré leur utilisation chez plusieurs millions de sujets alcoolo-dépendants pendant près de deux décennies [15], aucune réduction de la mortalité ni de la morbidité de la maladie de l'alcoolo-dépendance n'a été rapportée."

Extrait n°3 Pour guérir de l'addiction, il pourrait suffire de supprimer un des symptômes de l'addiction : "le craving", c'est à dire "le manque de produit".

Le baclofène a été démontré capable de supprimer ce manque chez les rats. Olivier Ameisen l'a testé sur lui-même.

Auto-observation

En 2004, l'un d'entre nous (Olivier Ameisen) postule qu'au contraire de ce qui se passe pour les autres maladies, où supprimer les symptômes ne modifie en rien le pronostic de la maladie (pneumonies bactériennes, tuberculose, insuffisance coronaire, etc.), dans les addictions (dont l'alcoolisme) il pourrait suffire de « supprimer les symptômes de la dépendance pour supprimer la dépendance » [4]. Et que le modèle actuel de « réduction » du craving pourrait donc n'être qu'« infrathérapeutique ».

Il observe que dans toutes les études réalisées chez l'animal rendu dépendant à l'alcool, tous les médicaments anticraving précités n'ont pour propriété, au mieux, que de réduire la motivation de l'animal à consommer de l'alcool, mais que seul l'un d'entre eux, le baclofène (qui comme les autres anticraving ne fait, à faibles doses, que réduire cette motivation) possède en revanche l'unique propriété de supprimer cette motivation à partir d'une dose seuil. Cet effet est dose-dépendant [9]. Le mérite de la première description d'un effet « supprimeur » sur la motivation à consommer une substance chez l'animal dépendant par une molécule (le baclofène) ainsi que la description du caractère dose-dépendant de cet effet en revient à Roberts et Andrews qui l'avaient décrite pour la cocaïne en 1997 [18]. Cette propriété suppressive unique au baclofène a par la suite été démontrée pour l'héroïne, la nicotine et la D-amphétamine.

Ameisen émet l'hypothèse que les effets supprimeurs du baclofène pourraient être transposés à l'homme. Il propose un modèle thérapeutique translationnel dans lequel le baclofène à haute dose pourrait supprimer toute envie de consommer de l'alcool chez les sujets alcoolo-dépendants. Lui-même médecin et alcoolo-dépendant, et dont la maladie avait été réfractaire à tous les traitements médicaux bien conduits, après s'être auto-administré du baclofène à hautes doses il publie son propre cas clinique de suppression complète

de la maladie alcoolique par suppression de ses symptômes. Il décrit que le baclofène l'a rendu complètement « indifférent à l'alcool » et ce « sans le moindre effort ».

Il oppose cela au modèle actuel de l'abstinence qui oblige le patient à des efforts constants pour ne pas boire, ce qui non seulement altère considérablement son mode de vie, mais explique aussi pourquoi plus de 80 % des patients détoxifiés avec succès et devenus abstinents rechutent rapidement, comme le confirme une étude récente [11]. Ameisen appelle à tester son modèle thérapeutique de « suppression » (par opposition à la simple « réduction ») des symptômes de l'alcoolodépendance dans des essais cliniques randomisés du baclofène à haute dose [4,5]. Cela constitue le premier cas rapporté dans la littérature de « suppression » de l'alcoolodépendance chez l'homme. Il a été reproduit en suivant le même modèle thérapeutique [3,8]."

Extrait n°4 Pourquoi le baclofène n'avait jamais vraiment été retenu comme médicament contre l'alcool chez l'homme, alors qu'il existe depuis si longtemps ?

"Le baclofène avait été testé en essais cliniques randomisés ou ouverts depuis plus de 15 ans chez des sujets alcoolodépendants [1,2,10,13]. Ces auteurs, qui avaient tous utilisé la faible dose de 30 mg/jour (-0,5 mg/kg), n'avaient rapporté qu'une « réduction » du craving, ce qui n'ajoutait donc au baclofène aucun avantage par rapport aux autres médicaments anticraving (naltrexone, acamprosate, topiramate et ondansetron) pour lesquels cet effet réducteur du craving avait été décrit. Ces résultats cliniques sont en conformité avec les modèles animaux dans lesquels le baclofène ne commence à exercer ses propriétés suppressives qu'à partir de 1 mg/kg. "

Extrait n°5 Le baclofène : qu'en savait-on jusqu'alors ? Est-ce un médicament dangereux ?

"3. Le baclofène

Le baclofène est utilisé depuis plus de 40 ans et a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM), avec pour seule indication la spasticité d'origine neurologique et ce à la dose maximale de 80 mg/jour. 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 à 80 mg/jour. La voie intrathécale présente des dangers importants et des complications sévères sont fréquemment rapportées dans la littérature (infectieuses notamment). Nombre de neurologues expérimentés, pour éviter d'exposer leurs patients à ces complications - alors que la spasticité n'est qu'un trouble bénin et que le baclofène n'est qu'un traitement de confort - préfèrent utiliser le baclofène par voie

orale à haute dose (> 80 mg/jour), donc hors AMM, jusqu'à 300 mg/jour, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'effet escompté soit atteint tant que le patient supporte bien le traitement [19].

Même chez l'enfant, pour des troubles de l'équilibre bénins le baclofène a été utilisé pendant huit années consécutives, à la dose de 180 mg/jour [12]. La sécurité du baclofène est considérée comme particulièrement remarquable : une série de tentatives de suicides consécutifs de 23 patients par baclofène à doses massives (jusqu'à 2,5 grammes) a été publiée. Parmi eux, certains seulement ont eu besoin d'être observés ou traités en soins intensifs. Pas un seul décès n'est survenu et tous les patients ont quitté l'hôpital sans séquelle [14]. Par ailleurs, aucun cas de complications irréversibles ou sévères au cours de traitements par baclofène par voie orale n'a été rapporté dans la littérature depuis que le baclofène est utilisé. Les cas de complications sévères rapportés se sont tous produits non pas lorsqu'il a été utilisé à hautes doses et par voie orale hors AMM, mais uniquement lorsqu'il a été utilisé dans le cadre de l'AMM par voie intrathécale.

Les effets secondaires les plus courants du baclofène par voie orale sont la somnolence et la faiblesse musculaire, toutes deux réversibles en 24/48 heures. "

Extrait n°6 Qu'est-ce qui empêche d'utiliser le baclofène en alcoologie ?

"Pour l'alcoolisme, l'utilisation du baclofène soulève le problème qu'elle se situe donc hors de l'AMM et pourrait exposer à des risques d'effets indésirables dont la nature et la gravité sont encore mal connues. Ce qui est en revanche certain, c'est que les effets secondaires de l'alcool consommé en excès sont bien établis et connus comme extrêmement sévères. L'alcoolisme est une maladie très grave, source d'une forte morbidité et d'une forte mortalité. Il importe donc de mettre en balance le ratio risque/bénéfice de traiter par un médicament ancien et connu comme bien toléré avec l'évolution d'une maladie mortelle pour laquelle il n'existe aucun traitement efficace reconnu. Se priver d'un traitement potentiellement efficace équivaut donc pour les patients à une perte de chance qui peut les amener à se retourner juridiquement contre leur médecin.

En effet, selon la juriste Odile Paoletti : « Si, sous prétexte qu'un médicament n'a pas reçu l'AMM, vous ne le prescrivez pas à votre patient, alors qu'il aurait pu améliorer son état de santé ou le guérir, votre responsabilité pourrait également être recherchée ! » [17]. Autrement dit, ce pourrait être une faute éthique de ne pas prescrire du baclofène aux personnes alcoolo-dépendantes qui le demandent. Nous avons donc pris le parti de prescrire des doses progressivement croissantes de baclofène, dans une démarche compassionnelle, à des patients qui avaient une longue histoire d'alcoolisme résistant au traitement et qui

faisaient la démarche de venir personnellement nous demander ce traitement. "

Extrait n°7 L'expérience française

"Les prescriptions ont commencé en novembre 2008, suite à la publication en France du livre de l'un d'entre nous (Olivier Ameisen), livre qui rapportait l'expérience de l'automédication d'Olivier Ameisen par le baclofène [6]. À la suite de la publication de ce livre, de nombreux patients souffrant d'alcoolisme ont appelé Olivier Ameisen, qui les a envoyés à la consultation de l'autre auteur du présent article (Renaud de Beaurepaire), qui a conduit le traitement.

Le souhait des patients était pour certains de pouvoir complètement interrompre leur consommation et pour d'autres de pouvoir regagner le contrôle de leur consommation. L'un des critères du diagnostic de la dépendance à l'alcool est précisément cette « perte du contrôle de la consommation » (DSM-IV, ICD-10).

4. Discussion

Le baclofène a été prescrit à doses progressivement croissantes (augmentation de 30 mg/semaine), jusqu'à ce que les patients éprouvent une diminution ou une suppression de leur appétence suffisante pour les rendre indifférents à l'alcool. Pratiquement tous les patients ont éprouvé une diminution ou une suppression de leur appétence, mais tous n'ont pas diminué ou arrêté leur prise d'alcool. Soixante patients ont été suivis plus de trois mois (délai jugé suffisant pour évaluer l'efficacité à moyen terme du baclofène). A trois mois, ils ont été classés en deux catégories selon leur réponse au traitement :

- « succès ou objectif atteint » (amélioration significative du contrôle, suppression de la dépendance), correspondant à un arrêt complet de la prise d'alcool, ou à une prise minimale et bien contrôlée par eux, ou encore à une diminution de plus de 50 % de la prise d'alcool comparativement à avant le traitement. Il est à noter que nombre de patients, dans cette catégorie, sont devenus « indifférents à l'alcool » et que leur « abstinence » ou la réduction de leur prise d'alcool ne résulteraient « d'aucun effort » de leur part, à l'inverse de constants ;

- « échec », absence de contrôle de la consommation avec absence de diminution de la consommation de boisson.

Les résultats montrent qu'à trois mois, 88 % des patients étaient catégorisés comme « succès », et 12 % comme « échec ». L'abstinence atteinte avec les autres traitements, qui est la résultante d'efforts

importants.

Extrait n°8 À propos du déroulement

"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 80 mg/jour. Rien ne permettait de prévoir la dose nécessaire avant le traitement, cette dose n'ayant apparemment pas de lien avec la corpulence des patients, ni avec le sexe (mais des analyses précises n'ont pas été faites).

Plus de 80 % des patients ont rapporté des effets indésirables, pour la plupart mineurs et déjà décrits dans tous les essais cliniques précités du baclofène à la faible dose de 30 mg/jour. Ils ne devraient donc en rien constituer une limite à l'utilisation du baclofène à haute dose chez ces patients puisqu'ils sont à mettre en balance avec les effets secondaires majeurs et souvent mortels de l'alcool, et que le baclofène permet de supprimer ou de contrôler cette consommation d'alcool. La suppression de la dépendance à l'alcool par le baclofène à haute dose devrait être évaluée par des essais cliniques randomisés.

Environ 20 % des patients, du fait de ces effets indésirables, n'ont pas augmenté les doses jusqu'à celles qui auraient probablement été nécessaires pour un effet plus optimal. Les effets secondaires les plus fréquents ont été les suivants : somnolence, vertiges, insomnie, nausées/vomissements, troubles digestifs, troubles sensoriels, maux de tête et acouphènes. 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 majeurs, où les patients surconsommaient de l'alcool et des médicaments (benzodiazépines), en plus du baclofène. "

Extrait n°9 La conclusion

Conclusion

En conclusion, les résultats de cette étude en ouvert confirment que le baclofène est le seul médicament à

pouvoir supprimer complètement la dépendance à l'alcool en supprimant sans effort la motivation à consommer de l'alcool. Cela a un intérêt considérable dans le traitement de la dépendance alcoolique, puisque cela pourrait largement réduire le risque de rechutes, alors que ce risque n'est réduit par aucun des autres médicaments utilisés dans l'alcoolisme et qu'il n'existe donc aucun traitement efficace.

Par ailleurs, des doses bien supérieures à celles autorisées sont le plus souvent nécessaires pour obtenir un effet supprimeur de la maladie. Les effets secondaires bénins (sommolence, vertiges, nausées) sont les mêmes que ceux qui ont été décrits dans les essais cliniques pour le baclofène à 30 mg/jour et pour le placebo. Ils ne devraient donc en rien constituer une limite à l'utilisation du baclofène à hautes doses chez ces patients puisqu'ils sont à mettre en balance avec les effets secondaires majeurs et souvent mortels de l'alcool, et que le baclofène permet de supprimer ou de contrôler cette consommation d'alcool. "