

JFHOD

Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie
& d'Oncologie Digestive



2015

BACLOFÈNE ET ALCOOLO-DÉPENDANCE

Dr Camille BARRAULT



Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie
Service d'Hépatogastroentérologie



Conflits d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt en relation avec la présentation

Objectifs pédagogiques

- Connaître les mécanismes d'action du baclofène dans l'alcoolodépendance
- Objectifs d'un traitement par baclofène et ses indications dans l'alcoolodépendance
- Modalités de prescription et de surveillance et effets indésirables du baclofène

L'alcool, un enjeu de santé publique

Recommandations *

- pas plus de 21 / 14 « verres » par semaine
- pas plus de 4 verres par occasion
- pas d'alcool en cas de maladie chronique
- pas d'alcool en cas de grossesse

Mésusage d'alcool

diminution de l'espérance de vie de 20 ans

50 000 décès par an **

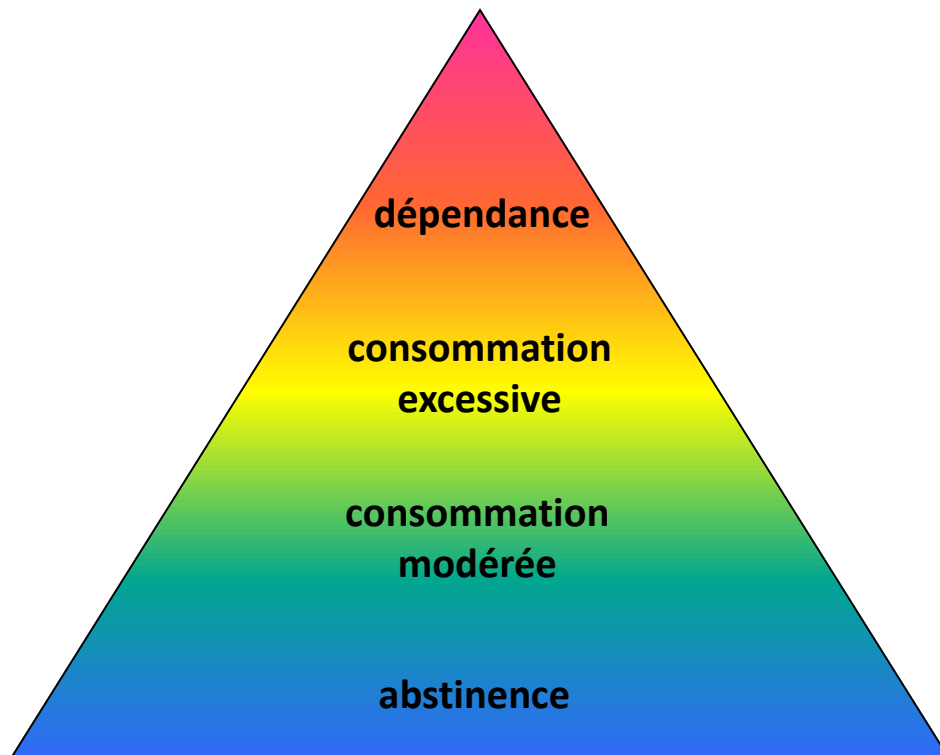
- cancers (30%)
- cirrhose (15%)
- maladies cardio-vasculaires (25%)



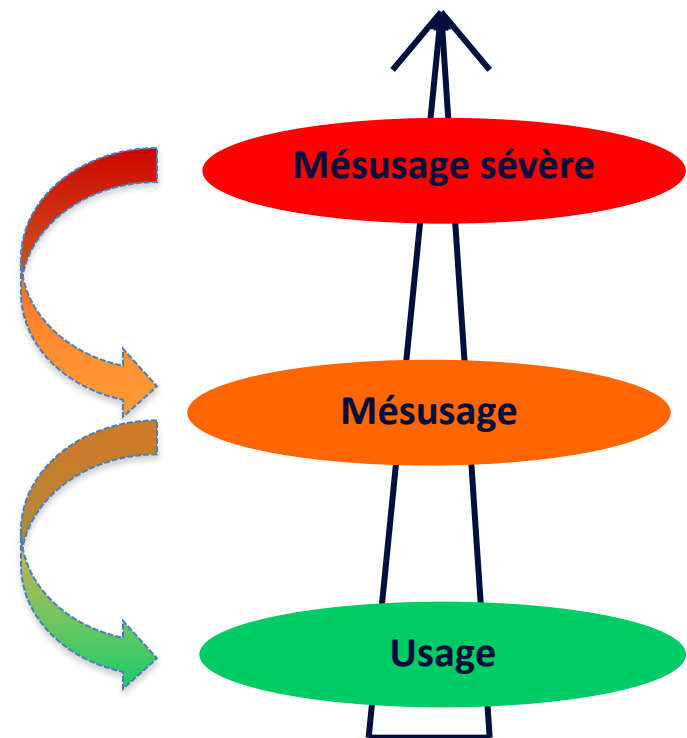
* SFA Alcoologie Addictologie, 2003

** Guérin et al. InVS. BEH, 2013

Usage et mésusage : de nouveaux concepts



un *continuum* de l'abstinence à la dépendance *

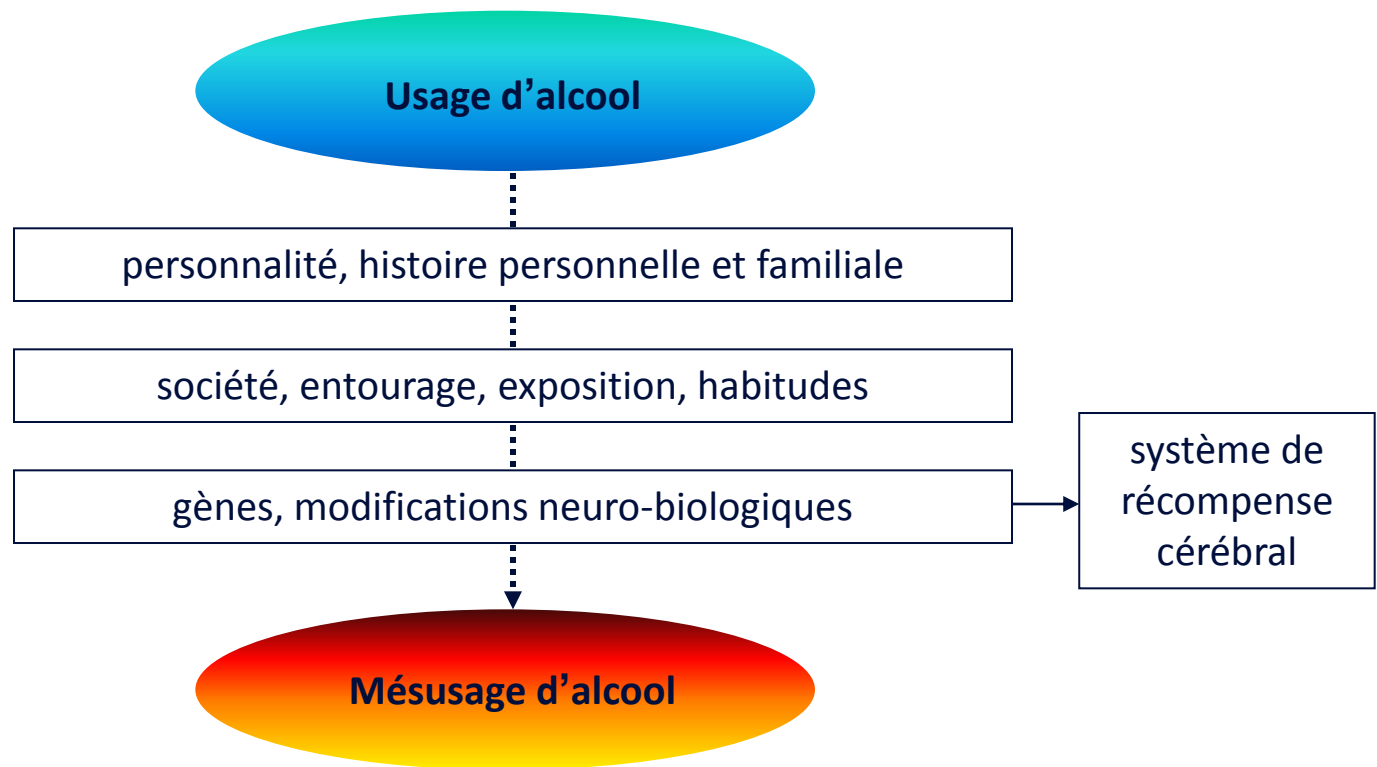


la fin du dogme de l'abstinence

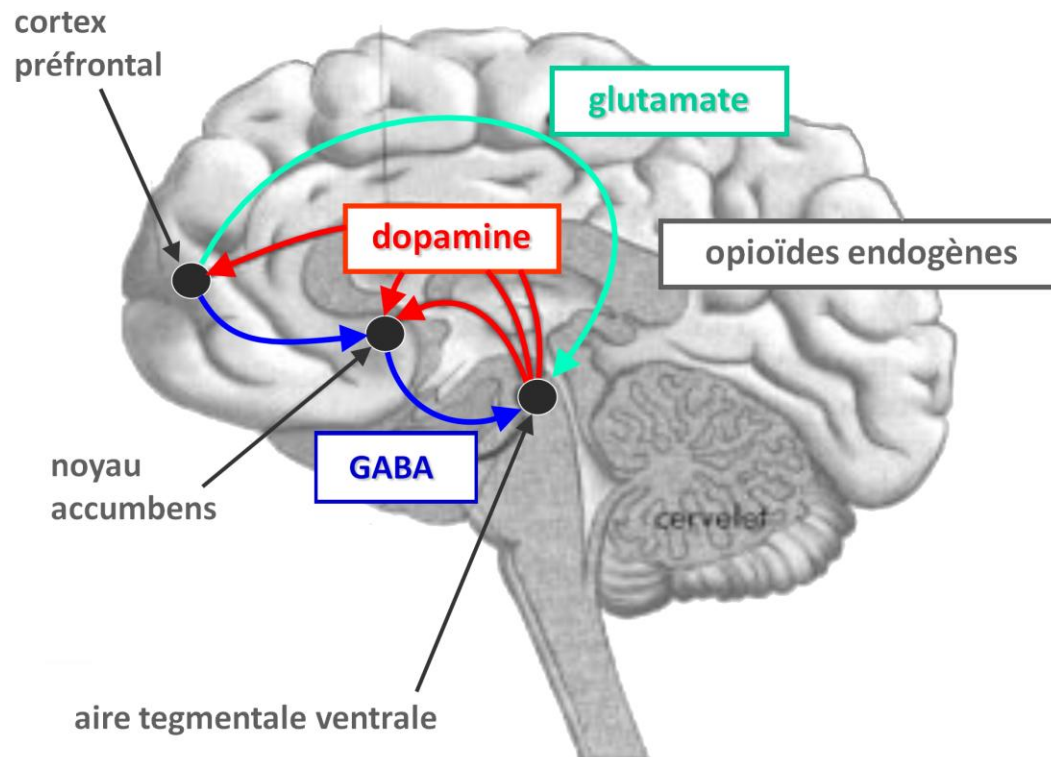
La dépendance à l'alcool est une maladie

Maladie bio-psycho-sociale

rencontre entre un individu et un produit à un moment donné



Système de récompense cérébral



La consommation chronique d'alcool modifie l'équilibre entre les neuromédiateurs, avec diminution de l'effet du GABA

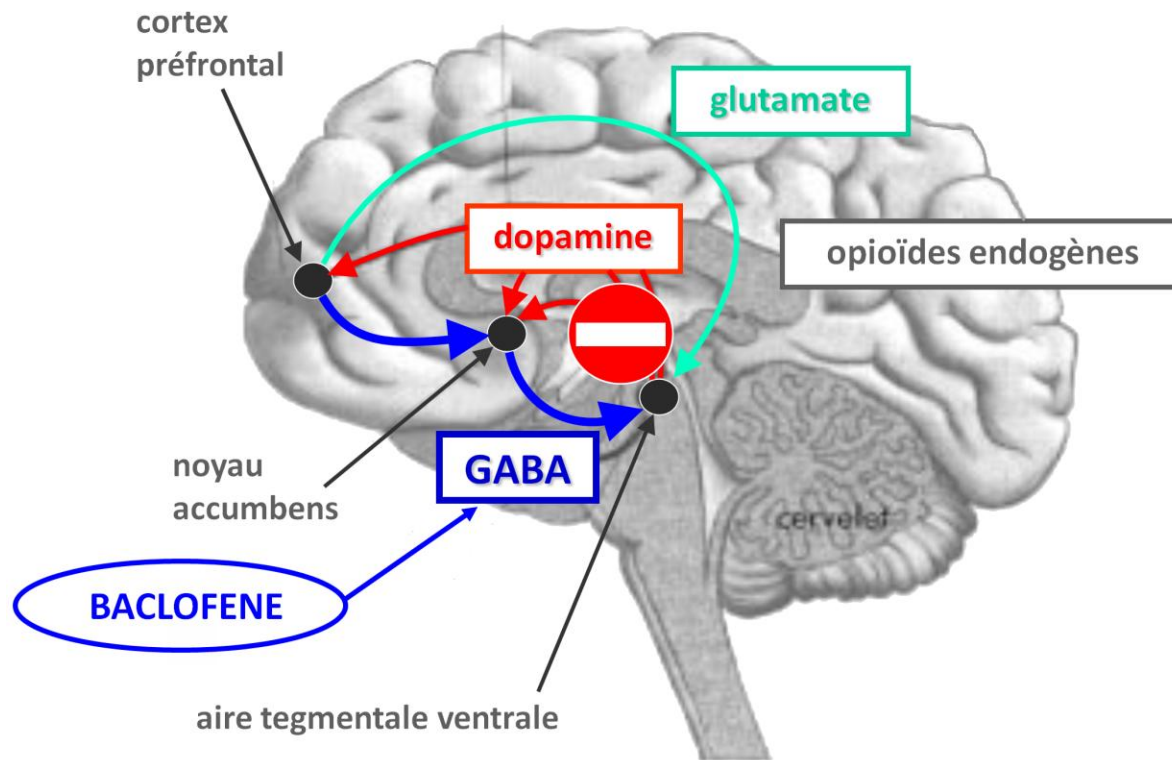
Traitements médicamenteux (1)

- AMM
 - traitement du sevrage alcoolique : benzodiazépines
 - maintien de l'abstinence :
naltrexone (Revia®), acamprosate (Aotal®), disulfirame (Esperal®)
 - réduction de la consommation : nalméfène (Selincro®)
- RTU - Baclofène
 - ancien (1974) et bien connu (Lioréal®) en neurologie
 - action myorelaxante et anti-nociceptive : contractures spastiques
 - élimination rénale
 - agoniste du récepteur GABA-B : GABA-ergique
 - inhiberait la voie dopaminergique

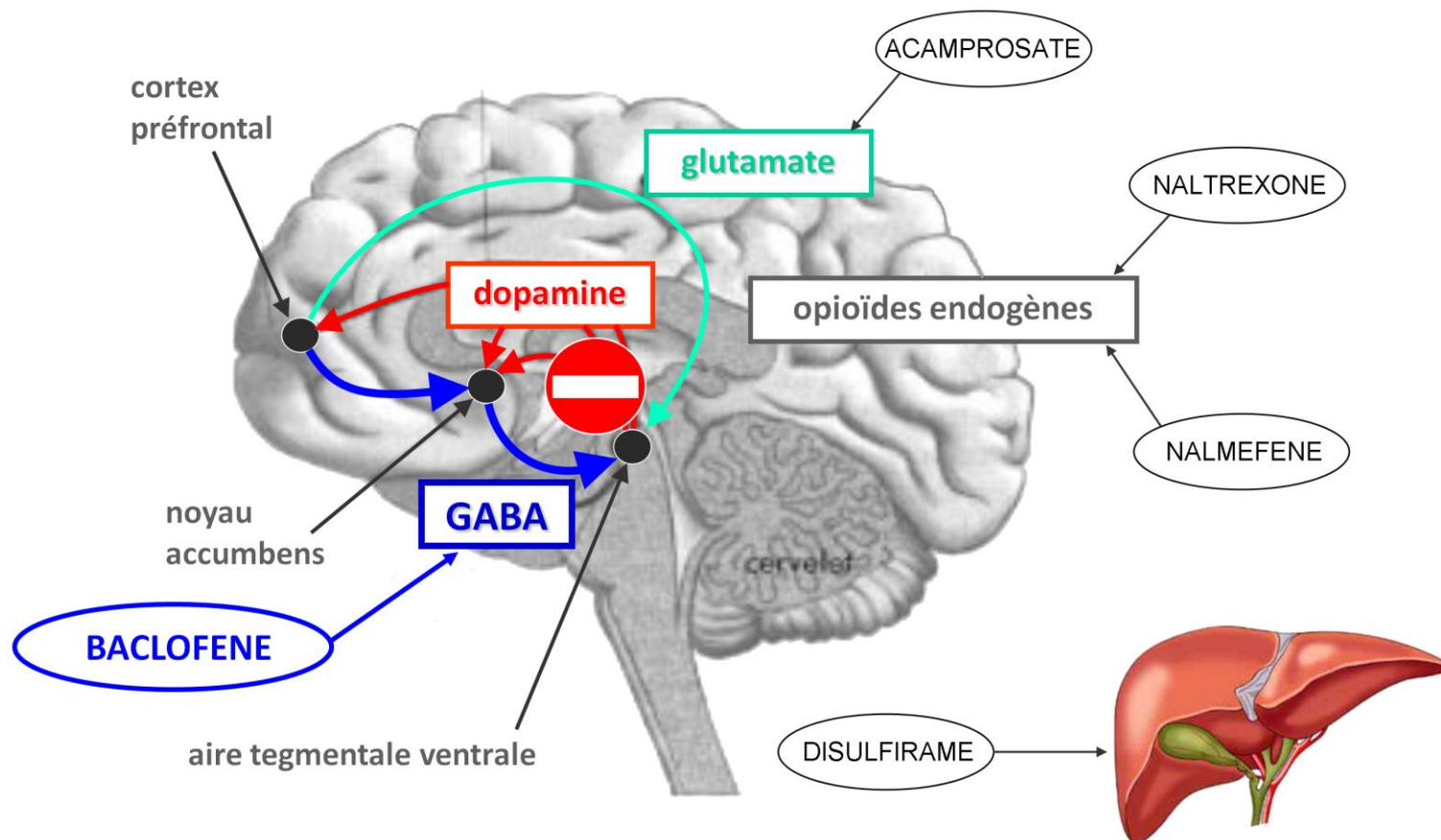
Traitements médicamenteux (2)

- AMM
 - traitement du sevrage alcoolique : benzodiazépines
 - maintien de l'abstinence :
naltrexone (Revia®), acamprosate (Aotal®), disulfirame (Esperal®)
 - réduction de la consommation : nalméfène (Selincro®)
- RTU - Baclofène
 - ancien (1974) et bien connu (Lioréal®) en neurologie
 - action myorelaxante et anti-nociceptive : contractures spastiques
 - élimination rénale > 75%
 - agoniste du récepteur GABA-B : GABA-ergique
 - inhiberait la voie dopaminergique

Mécanisme d'action du baclofène



Mécanisme d'action des médicaments



Etudes randomisées à faible dose

Etude	N	Groupe baclofène (B)	Groupe placebo (P)	Dose baclofène (mg)	Durée de suivi	Abstinence	P	EI
Non cirrhotiques								
Addolorato (2002)	39	20	19	30	4 semaines	B: 14 (70%) P: 4 (21,1%)	<0,005	25%
Garbutt (2010)	80	40	40	30	12 semaines	B: 49,9% P: 50,6%	NS	NS
Cirrhotiques								
Addolorato (2007)	84	42	42	30	12 semaines	B: 30 (71%) P: 12 (29%)	0,0001	NS

Etudes randomisées à forte dose : résultats en attente

Bacloville

320 patients – 1 an - ambulatoire - 300 mg/jour max

Alpadir

316 patients - 6 mois - centre spécialisé en addictologie – 180 mg/jour max

Etudes empiriques : intérêt de doses plus élevées

- Dr Ameisen « Le dernier verre » *
Auto-administration de baclofène à haute dose jusqu'à extinction du *craving*
« *craving* » : envie ou besoin irrésistible de boire, urgence à consommer
- Séries « empiriques » - observatoires
 - à plus fortes doses, de durée variable (12 semaines à 12 mois)
 - de très hautes doses (max 400 mg/j) ont permis à certains patients de diminuer fortement ou d'arrêter leur consommation d'alcool **
 - 132 patients, 49 perdus de vue
 - Dose de baclofène médiane = 145 mg/j
 - 59% abstinents, 28 % consommation à faible risque
 - 83 % traités à 12 mois

* Ameisen O. Le dernier verre 2008

** Rigal L et al. Alcohol and Alcoholism 2012

Un mécanisme d'action suspensif et dose-dépendant

- Effet via une diminution du *craving*
- Action sur les signes de sevrage *
- Efficacité dose-dépendante
- Grande variabilité interindividuelle
- Effet suspensif
 - pas de donnée disponible à distance de l'arrêt du baclofène
 - quelques cas de patients toujours abstinents après avoir arrêté spontanément leur traitement, d'autres ont reconsommé **
⇒ rôle de l'accompagnement psycho-social

* Liu J et al. The Cochrane Library 2013

** Lison H et al. JFHOD 2015

Baclofène et cirrhose

Etudes	N	Child Pugh A / B / C (%)	Dose baclofène	Durée de suivi	Fonction hépatique	P	EI
Addolorato (2007)	42	12 / 40 / 48	30 mg	12 semaines	↑ TP ↑ albuminémie ↓ bilirubinémie	0.014 <0.0001 0.032	ns
Yamini (2014)	35 ?	nd	30 mg	12 mois	↓ MELD	<0.0001	ns
Lison (2015)	65	65 / 17 / 18	30 – 210 mg	12 mois	↑ TP ↑ albuminémie ↓ bilirubinémie	< 0.001 0.007 0.026	ns

- pas plus d'effets secondaires neurologiques
- pas de dégradation de la fonction hépato-cellulaire, au contraire
- aucun cas d'aggravation de la fonction rénale
- prudence : surveillance rapprochée *

Prescription du baclofène

- **Ouverte à tout médecin**
- Soumise au cadre de la RTU www.rtubaclofene.org
- Suivi pluridisciplinaire conseillé +++
- **Indications – RTU**
 - Réduction de la consommation
 - Maintien de l'abstinence après sevrage

Objectifs du traitement *Less is better*

- **Objectif addictologique** : celui du patient
 - La réduction peut mener à l'abstinence
 - Accompagnement d'un projet personnel : plus efficace *
- **Objectif somatique** : celui du médecin
 - Abstinence : maladie alcoolique du foie ou du pancréas
 - 1^{ère} étape : réduction de la consommation / réduction des dommages **
 - Prescription par l'hépatogastroentérologue
 - Rencontre ultérieure avec l'équipe d'addictologie

* SFA Alcoolologie et addictologie 2015

** Barrault C et al. JFHOD et EASL 2014

Avant d'initier le traitement

- **Balance bénéfice-risque**
- **Fonction rénale**
 - Insuffisance rénale => surdosage en baclofène
 - Attention aux médicaments influant la fonction rénale
- **Epilepsie**
 - Contre-indication aux fortes doses (RTU)
 - Quid des patients ayant fait une crise consulsive de sevrage ?
- **Pathologie neuropsychiatrique instable : avis psychiatre ++**
- **Insuffisance cardiaque ou pulmonaire incontrôlée**

Initiation du traitement progressive

- **Titration : trouver la dose minimale efficace**
 - Dose initiale 3x5 mg/jour
 - Augmentation par paliers de 3 jours jusqu'à suppression du *craving*
 - En cas d'effets secondaires :
 - durée des paliers, palier inférieur, répartition de la dose....
 - attention à la conduite au début
- **Seuils critiques**
 - dès **120 mg/jour** : avis d'un addictologue
 - dès **180 mg/jour** (120 mg/jour > 65 ans)
décision collégiale : CSAPA ou service hospitalier d'addictologie
 - dose maximale autorisée : **300 mg/jour**

Peu d'interactions médicamenteuses

- **Pas d'interaction avec**
 - TSO traitements substitutifs aux opiacés (méthadone, buprénorphine haut dosage ou Subutex®)
 - nouveaux anti-viraux de l'hépatite virale C
- **Surveillance nécessaire**
 - diurétiques (risque d'insuffisance rénale et de surdosage)
 - antihypertenseurs (risque d'hypotension artérielle)
 - antidépresseurs tricycliques (risque d'hypotonie musculaire)
 - dépresseurs du système nerveux central (risque de sédation)

Effets indésirables et Surveillance

- **Effets indésirables dose-dépendants**
 - Quand ? Début de traitement ou initiation trop rapide
 - Lesquels ? Effet sédatif, somnolence, asthénie, nausées, hypotension
 - Généralement non-graves et réversibles à l'arrêt du traitement
 - Déclaration au centre de pharmaco-vigilance
- **Surveillance rapprochée**
 - Consultation fréquente / 2 semaines
 - en alternance avec addictologue
 - alliance thérapeutique
 - Pas d'arrêt brutal du traitement ++

En résumé...



Perspectives

- **Une AMM ?**
résultats des études « Bacloville » et « Alpadir »...
- **Dosage du baclofène plasmatique**
études pharmacocinétiques : comprendre la variabilité interindividuelle
- **OBADE - ANGH**
Observatoire national des patients traités par Baclofène
pour Alcoolodépendance dans les services d'hépatogastroentérologie
de l'ANGH

camille.barrault@chicreteil.fr

Remerciements

Dr Armand GARIOUD
Dr Hortensia LISON
Pr Jean François CADRANEL
(CREIL)

Dr Hervé HAGEGE
Dr Isabelle ROSA
Dr Véronique BEHAR
L'équipe ELSA
(CHIC)

Dr Françoise ROUDOT-THORAVALL
(HENRI MONDOR)



Baclofène : les 5 points forts

- Agoniste GABA ayant une **action suspensive** sur le **craving** (prescription au long cours)
- Effet **dose-dépendant** avec une grande **variabilité interindividuelle**, nécessitant parfois de fortes doses, à atteindre progressivement
- **Utilisation possible même au stade de cirrhose décompensée**, avec **vigilance**, surtout en cas d'insuffisance rénale
- Prescription après **balance bénéfice/risque**, encadrée par une RTU : www.rtubaclofene.org
- Association à une **prise en charge globale** : médicale, psychologique, sociale et addictologique