



**HAL**  
open science

## Caractérisation de la prescription et des effets du Baclofène (Liorésal®) dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres

Marie Farges, Anne-Laure Haulotte

► **To cite this version:**

Marie Farges, Anne-Laure Haulotte. Caractérisation de la prescription et des effets du Baclofène (Liorésal®) dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-01158112

**HAL Id: dumas-01158112**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01158112>**

Submitted on 29 May 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N°

<p><b>CARACTERISATION DE LA PRESCRIPTION ET DES EFFETS DU BACLOFENE (LIORESAL®) DANS LE TRAITEMENT DES DEPENDANCES DE TYPE ALCOOL OU AUTRES</b></p>
---

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**FARGES MARIE**

Née le 30 janvier 1986 à Annecy

**HAULOTTE ANNE-LAURE**

Née le 14 août 1987 à Chambéry

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 19 décembre 2011

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

Président du Jury : Monsieur le professeur Christophe RIBUOT

Directeur de thèse : Monsieur le professeur Maurice DEMATTEIS

Monsieur le docteur Michel MALLARET

Madame le docteur Céline VILLIER

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38 700 LA TRONCHE

Doyen de la faculté : Mr le Professeur **Christophe RIBUOT**  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme **Delphine ALDEBERT**

**Année 2011-2012**

PROFESSEURS DE L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie-Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU/PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie-Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapie (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M)
SEVE	Michel	Biochimie-Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n = 3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché-CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier-CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire de Radio pharmaceutique  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour: 05/09/11

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delpine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie-Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire/Biochimie (L.C.I.B-LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie-Mycologie Médicale (GIN/MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)

VANHAVERBEKE	Cécile	Chime Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M)

#### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n = 2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

#### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n = 3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur Certifié

#### ATER (n = 6)

BIROS	Camille	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI	Frédérica	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI	Abdellatif	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI	Marion	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM	Ester	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT	Myriam	Biochimie Biotechnologie (IAB)

#### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n = 8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire de Radio pharmaceutique

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour: 08/09/11



# Serment des Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## **REMERCIEMENTS**

*A Monsieur Maurice Dematteis*, pour avoir initié et soutenu ce projet de thèse. Nous vous remercions du temps que vous nous avez consacré et d'avoir su guider notre travail à travers vos conseils avisés.

*A Monsieur Christophe Ribuot*, pour avoir accepté la responsabilité de président de thèse. Veuillez recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance.

*A Monsieur Michel Mallaret*, pour avoir accepté de faire partie du jury, pour vos conseils et votre soutien.

*A Madame Céline Villier*, pour avoir accepté de faire partie du jury et pour votre aide.

*A Sophie, Sara, Emilie et Coline* pour tous ces souvenirs et bons moments passés et à venir.

### **De Marie :**

*A mes parents, à ma sœur et mon frère*, pour votre soutien affectueux et votre confiance pendant mes études et pendant la préparation de cette thèse. Votre présence à mes côtés a été un élément déterminant à la réussite de ces années.

*A mes grands-parents et à toute ma famille*, qui ont suivi avec intérêt mon parcours. Merci pour votre affection, vos encouragements et merci d'être là tout simplement.

*A Romain*, pour la patience dont tu as fait preuve à mon égard, pour ton attention et ta présence à mes côtés depuis huit ans.

*A ma belle famille*, pour m'avoir accueillie aussi gentiment.

*A Anne-laure*, pour ton amitié et pour avoir accepté de partager cette expérience avec moi.

*A mes amis, Caro, Steph et toute la bande du Reposoir*, pour les moments d'évasion et pour m'avoir changé les idées.

**A l'équipe de la pharmacie Allard**, pour m'avoir accueillie parmi vous, pour avoir participé à ma formation et pour l'expérience que vous m'avez apportée.

**D'Anne-Laure :**

*A mes parents ma sœur et mon frère*, pour votre soutien et votre confiance durant toutes ces années et sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci pour votre présence à mes côtés tout simplement.

*A mes grand parents*, pour vos encouragements, votre soutien et votre disponibilité vis-à-vis de vos petits enfants.

*A Romain*, pour la patience dont tu as toujours fait preuve à mon égard, pour ton attention, ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

*A Thomas*, pour être le meilleur ami dont tout le monde rêve. Tu remplis ce rôle à la perfection. Merci « d'être devenu savoyard » et d'être là pour moi.

*A Laetitia*, ma cousine et amie, pour l'écoute sans faille que tu m'as vouée. Plein de bonheur et de courage pour cette nouvelle vie de maman.

*A Guy, Nadine et Anne-Laure*, pour votre gentillesse et votre accueil, pour m'avoir adoptée durant toutes ces années.

*A tous mes amis, Arnaud, Alain, Benoit, Damien, Fabrice et LaMouche...* pour tous les moments passés ensemble, tant d'années et d'aventures qui ont permis de me construire.

*Sans oublier Marie*, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Avec qui j'ai partagé toute cette aventure : les bons comme les mauvais moments. A notre future association !!!

Une pensée particulière pour mon grand-père et ma grand-mère....

## ABREVIATIONS

ACTH: Adrénocorticotrophine Hormone

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT :Aspartate Amino Transférase

ATV: Aire Tegmentale Ventrale

ASI: Addiction Severity Index

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CDT: Carbohydrate Deficient Transferrin

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CIWA-AR: Addiction Research Foundation Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol

CMP: Centre Medico Psychologique

DMS-IV: Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorder

ETIAM: Echelle Temporelle d'Intensité de l'Appétence Moyenne

GABA: Acide Gamma-Amino-Butyrique

GammaGT: Gamma Glutamyl Transferase

GHB : Gamma Hydroxybutyric acid

HTA : HyperTension Artérielle

INR: Iternational Normalized Ratio

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate

OCDS: The Obsessive Compulsive Drinking Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACS: Penn Alcohol Craving Scale

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PIB : Produit Intérieur Brut

SFA : Société Française d'Alcoologie

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

VADS : Voies Aéro Digestives Supérieures

VGM : Volume Globulaire Moyen

## TABLE DES MATIERES

<u>1</u>	<u>INTRODUCTION :</u>	<u>15</u>
1.1	Données épidémiologiques :	15
1.1.1	Consommation :	15
1.1.2	La mortalité :	18
1.1.3	Morbidité et conséquences :	20
1.1.4	Problèmes judiciaires et coût :	20
1.2	Définition et neurophysiologie de l'alcoolisme :	21
1.2.1	L'alcool : pharmacologie et sites d'action :	21
1.2.2	Définition de la dépendance :	22
1.2.3	Bases neurobiologiques :	22
1.2.3.1	Description du circuit de la récompense :	23
1.2.3.2	Les neurotransmetteurs impliqués :	23
1.2.3.2.1	La dopamine :	23
1.2.3.2.2	Le GABA :	24
1.2.3.2.3	Le glutamate :	28
1.2.3.2.4	Les autres neurotransmetteurs:	28
1.2.3.3	Consommation aigüe et chronique :	28
1.2.3.4	Les facteurs influençant l'addiction.....	29
1.2.4	Co-morbidités psychiatriques de l'alcool-dépendance.....	30
1.2.4.1	Les troubles de l'humeur, la dépression .....	30
1.2.4.2	L'anxiété .....	30
1.2.4.3	Schizophrénie.....	30
1.3	Prise en charge de l'alcoolisme :	30
1.3.1	Le sevrage: .....	30
1.3.1.1	Les benzodiazépines: .....	32
1.3.1.2	Vitaminothérapie: .....	33
1.3.1.3	L'hydratation: .....	33
1.3.1.4	Autres molécules :.....	33
1.3.2	Le maintien de l'abstinence : .....	34
1.3.2.1	Acamprosate (Aotal®).....	35
1.3.2.2	Naltrexone (Revia®).....	35
1.3.2.3	Disulfiram (Espéral®).....	36

1.3.2.4	Autres molécules .....	36
1.3.2.5	Traitement psychothérapeutiques .....	37
1.4	Baclofène et alcoolisme : .....	39
1.4.1	Baclofène : .....	39
1.4.1.1	Indications .....	40
1.4.1.2	Les posologies .....	40
1.4.1.3	Contre-indications et précautions d'emploi .....	40
1.4.1.4	Interactions médicamenteuses .....	41
1.4.1.5	Les effets indésirables .....	41
1.4.1.6	Propriétés pharmacocinétiques .....	42
1.4.2	Olivier Ameisen : .....	42
1.4.3	Place du baclofène dans les médias .....	43
1.4.4	Baclofène et les autorités de santé .....	44
1.4.4.1	La Société Française d'Alcoologie .....	45
1.4.4.2	L'AFSSAPS .....	45
1.4.5	Prescription hors AMM : .....	46
1.4.6	Données chez l'animal: .....	47
1.4.6.1	Utilisation du baclofène pendant la phase de sevrage .....	47
1.4.6.2	Utilisation du baclofène en prévention des rechutes .....	53
1.4.7	Données cliniques chez l'homme : .....	59
1.4.7.1	Utilisation du baclofène pendant la phase de sevrage .....	59
1.4.7.2	Utilisation du baclofène en prévention des rechutes .....	63
1.4.8	Conclusions des études .....	86
1.4.8.1	Efficacité du baclofène .....	86
1.4.8.2	Tolérance et effets indésirables .....	87
1.4.8.3	Les limites .....	87
1.4.8.4	Mécanisme d'action du baclofène .....	88
<b>2</b>	<b><u>MATERIELS ET METHODE :</u></b> .....	<b>89</b>
2.1	Objectifs de l'étude .....	89
2.2	Type d'étude .....	89
2.3	Déroulement de l'étude .....	90
2.3.1	Procédure expérimentale .....	90
2.3.1.1	Médecins prescripteurs .....	90
2.3.1.2	Patients .....	92

2.3.2	Auto-questionnaires .....	92
2.3.2.1	Construction d'un auto-questionnaire.....	92
2.3.2.1.1	Généralités :.....	92
2.3.2.1.2	Avantages et inconvénients de l'auto- questionnaire :.....	92
2.3.2.1.3	Types de questions : .....	93
2.3.2.1.4	Validation du questionnaire :.....	93
2.3.2.2	Questionnaire destiné aux médecins prescripteurs .....	94
2.3.2.3	Questionnaire destiné aux patients.....	95
2.4	Analyses Statistiques.....	100
<b>3</b>	<b><u>RESULTATS :</u></b> .....	<b>100</b>
3.1	Résultats de l'enquête de prévalence .....	101
3.1.1	Résultats de l'enquête de prévalence chez les médecins ayant une spécialité en addictologie .....	101
3.1.2	Résultats de l'enquête de prévalence chez les médecins hépato-gastro-entérologues .....	106
3.1.3	Résultats de l'enquête de prévalence chez les médecins psychiatres.....	109
3.1.4	Nombre de questionnaires envoyés.....	114
3.2	Résultats préliminaires des questionnaires.....	115
3.2.1	Questionnaire destiné aux prescripteurs.....	115
3.2.2	Questionnaire destiné aux patients.....	117
<b>4</b>	<b><u>DISCUSSION :</u></b> .....	<b>122</b>
4.1	Discussion des principaux résultats.....	122
4.1.1	Enquête de prévalence.....	122
4.1.1.1	Enquête chez les médecins ayant une spécialité en addictologie.....	122
4.1.1.1.1	Les médecins non-prescripteurs (ou refusant d'initier les prescriptions):	122
4.1.1.1.2	Traitements utilisés par les addictologues n'utilisant pas le baclofène	123
4.1.1.1.3	Les médecins prescripteurs :.....	123
4.1.1.2	Enquête chez les médecins hépato-gastro-entérologues .....	124
4.1.1.3	Enquête chez les médecins psychiatres.....	125
4.1.1.3.1	Les médecins psychiatres non-prescripteurs (ou refusant d'initier les prescriptions):.....	125
4.1.1.3.2	Traitements utilisés par les psychiatres n'utilisant pas le baclofène ....	126
4.1.1.3.3	Les médecins psychiatres prescripteurs.....	126
4.1.1.3.4	Déroulement de l'enquête téléphonique .....	127

4.1.1.4	Conclusion de l'enquête de prévalence.....	127
4.1.2	Questionnaires destinés aux prescripteurs et aux patients.....	128
4.1.2.1	Questionnaire prescripteur .....	128
4.1.2.2	Questionnaire patient .....	129
4.2	Avantages et limites de ce travail.....	129
4.2.1	L'enquête téléphonique :.....	129
4.2.1.1	Les biais :.....	129
4.2.1.2	Les avantages d'une enquête téléphonique :.....	130
4.2.2	Les questionnaires :.....	131
4.2.2.1	Les biais :.....	131
4.2.2.2	Les limites :.....	131
4.2.2.3	Les avantages :.....	131
4.3	Intérêts de ce travail .....	131
<u>5</u>	<u>CONCLUSION :</u> .....	<u>133</u>
<u>6</u>	<u>BIBLIOGRAPHIE :</u> .....	<u>135</u>
<u>7</u>	<u>ANNEXES</u> .....	<u>143</u>
7.1	Le Score de Cushman :.....	143
7.2	La dépendance : « Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorder » ou DMS IV [2]:	143
7.3	Echelle de symptôme de sevrage alcoolique : CIWA- Ar (Addiction Research Foundation Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) [91] .....	144
7.4	Questionnaire CAGE.....	146
7.5	Evaluation du craving: the Penn Alcohol Craving Scale [92]. .....	147
7.6	Evaluation de l'anxiété: the Beck Anxiety Inventory [93]. .....	148
7.7	Lettre destinée aux médecins prescripteurs lors des envois: note explicative .....	149
7.8	Lettre destinée aux patients : note explicative concernant le questionnaire.....	150
7.9	Maquette permettant le renvoi des questionnaires .....	151
7.10	Questionnaire destiné aux médecins prescripteurs.....	152
7.11	Questionnaire destiné aux patients sous Baclofène.....	158
7.12	PHRC 2011 : .....	178

# 1 INTRODUCTION :

## 1.1 Données épidémiologiques :

En France et dans le monde, l'alcoolodépendance est un important problème de santé publique. Dans notre pays, il représente la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité évitable derrière le tabac [1]. Il entraîne également diverses conséquences individuelles et sociales et donc un coût direct ou indirect très difficile à établir. On peut cependant noter une diminution régulière de la consommation d'alcool depuis une quarantaine d'années (malgré un niveau global restant élevé) [1]. En effet, dans les années 60 la consommation d'alcool par habitant était proche de 26 litres/an, elle est passée à environ 13 litres/an en 2004.

La seule solution pour résoudre avec efficacité cet enjeu de santé publique est de diminuer cette consommation alcoolique.

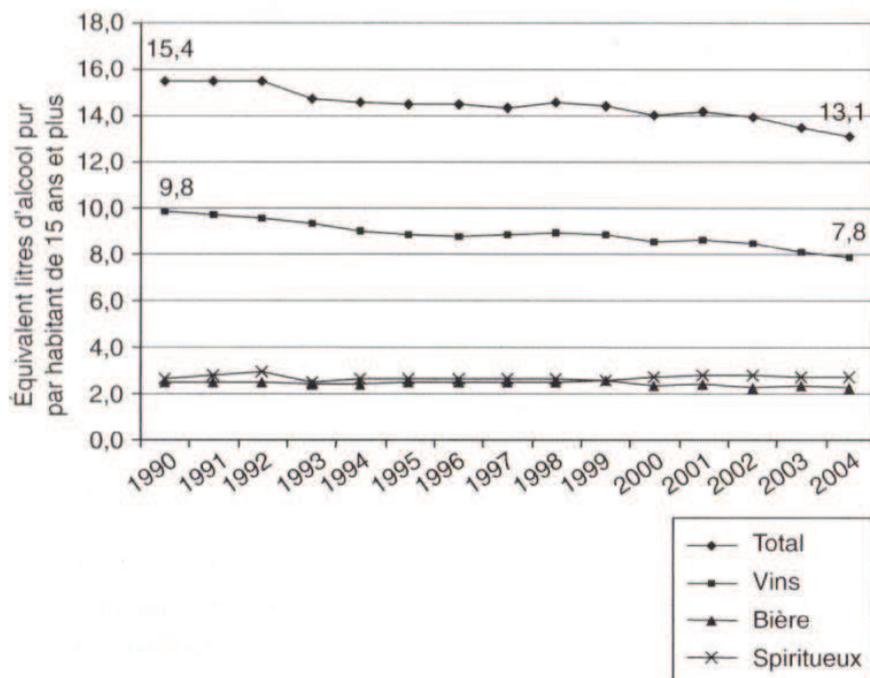


Figure 1 : Evolution de la consommation d'alcool en France (1990-2004) [2]

### 1.1.1 Consommation :

L'OMS a défini un nombre standard maximum de verres d'alcool consommés par jour sans risque pour la santé : 3 verres /jour chez l'homme et 2 verres/jour chez la femme [3]. Un verre standard contient environ 10 grammes d'alcool pur.



Figure 2 : Volumes de différents types de boissons alcoolisées équivalant à environ 10g d'alcool pur

Au niveau mondial, environ 2 milliards de personnes consomment de l'alcool sachant qu'il y a plus de buveurs dans les régions riches que dans les pauvres. Cependant, au sein d'un même pays la consommation est plus élevée chez les catégories défavorisées. Les régions du monde où la consommation est la plus importante sont l'Europe de l'est et l'Asie centrale. La moyenne mondiale est de 6,2 litres d'alcool consommés par adulte et par an [3].

En France on compte environ 13 millions de consommateurs réguliers.

Avec une moyenne de 13,1 litres d'alcool pur par habitant en 2004 (un peu moins de 3 verres par habitant et par jour), la France se situe encore dans les pays les plus consommateurs, au 6<sup>ème</sup> rang mondial selon l'OMS. En effet, le niveau élevé de la consommation moyenne d'alcool en France demeure une caractéristique française. Il s'agit d'une substance psychoactive faisant partie intégrante de notre culture, patrimoine et tradition. De plus s'ajoute la notion de « French paradox » qui signifie que malgré les risques connus, une consommation modérée d'alcool serait bénéfique pour la santé notamment cardiovasculaire. L'alcool est consommé, au moins occasionnellement par une très large majorité de Français et plus régulièrement par plus de 1 français sur 5 [1].

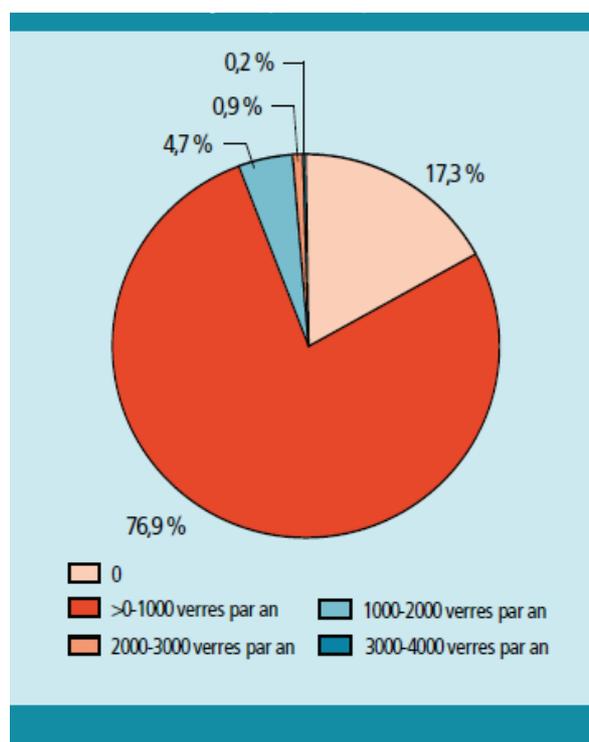


Figure 3 : Répartition de la consommation totale annuelle déclarée d'alcool, France, 2005 [1]

Il y a une forte disparité dans les comportements :

- En fonction de l'âge :

La prévalence de l'alcoolodépendance augmente avec l'âge [2].

Environ 10 % des adultes peuvent être considérés comme ayant ou ayant eu un usage problématique d'alcool [1].

Alors que la consommation d'alcool chez les adultes a diminué, on peut noter une légère augmentation chez les jeunes [2]. La caractérisation de leur consommation s'avère difficile puisqu'elle est généralement ponctuelle. Un nouveau mode de consommation a donc été décrit : le « binge drinking » ou « intoxication alcoolique aiguë » qui consiste à boire des quantités excessives, sur une courte période de temps, lors d'occasions variées (fête étudiante, rassemblement en fin de semaine...). C'est un phénomène de société qui entraîne une consommation de plus en plus précoce et qui touche l'ensemble des jeunes quelque soit leur statut social. Ceci peut entraîner des conséquences à court terme (troubles du comportement, comas éthyliques, accidents mortels) et augmenter le risque d'addiction à l'âge adulte.

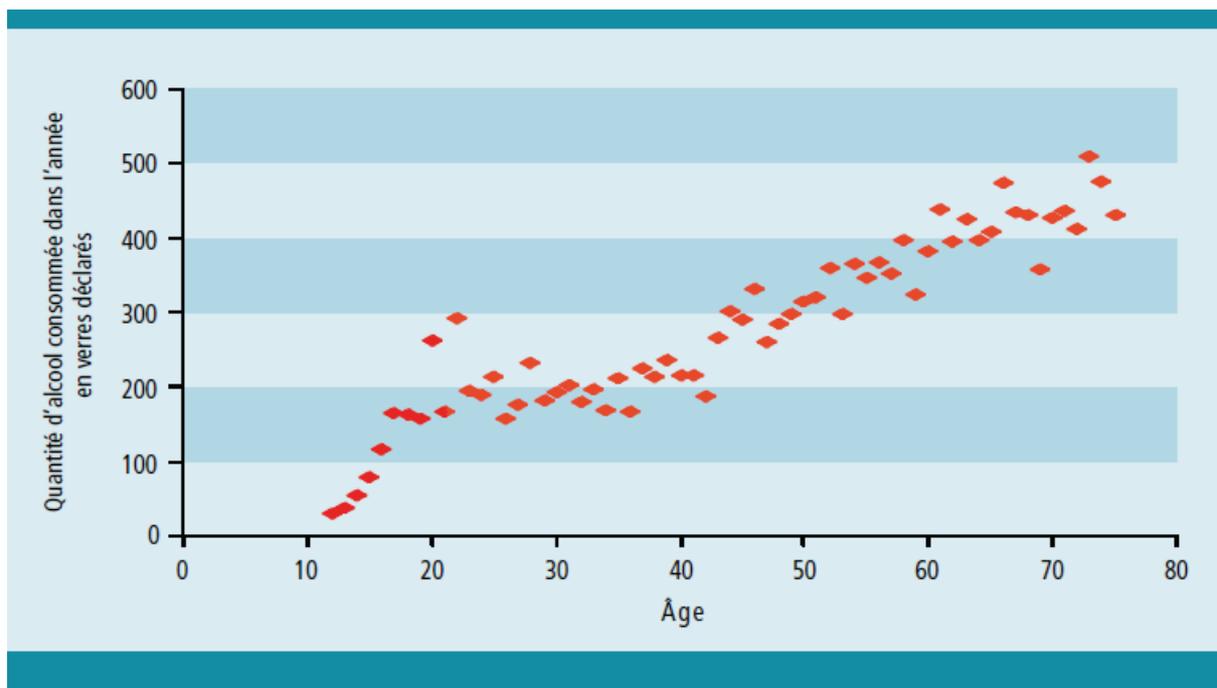


Figure 4 : Corrélation entre l'âge et la consommation annuelle déclarée d'alcool (en verres) (coefficient de corrélation : 0,93), France, 2005 [1]

- En fonction du sexe :

Le sexe ratio est d'environ 3 hommes pour 1 femme [1].

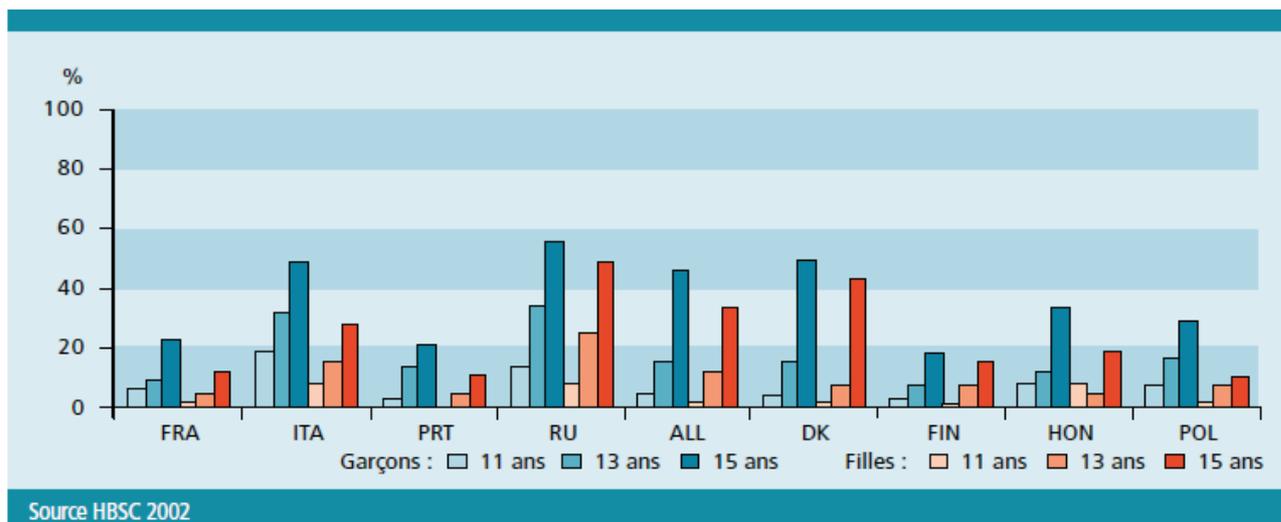


Figure 5 : Consommation hebdomadaire d'alcool par sexe et par âge (en %) [1]

### 1.1.2 La mortalité :

L'impact de l'alcoolisme sur la mortalité est difficile à mesurer.

Pour obtenir ces informations, des études épidémiologiques prospectives sur des populations représentatives sont nécessaires.

Au niveau mondial, les décès liés à l'alcool représentent 3,7% de l'ensemble des décès.

5% des décès avant l'âge de 60 ans sont imputables à l'alcool [3].

En France, l'alcool est la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les cancers surtout entre 45 et 55 ans.

Elle a cependant chuté d'environ 40% en 20 ans [4].

L'INSERM se base sur trois catégories de décès directement imputables à l'alcool : cirrhose, cancers des voies aériennes digestives supérieures et psychose alcoolique : l'alcool serait responsable d'environ 22 000 décès en 2002.

Si on élargit les causes de décès pouvant faire intervenir l'alcool, il serait alors responsable de 45 000 décès en 2002.

En effet, il peut intervenir directement sur la mortalité ou indirectement en tant que facteur d'aggravation de nombreuses pathologies [1].

Tableau 1 : Décès directement liés à l'imprégnation éthylique chronique en France, 2002 [1]

	Hommes	Femmes	Ensemble
Cirrhoses	5 990	2 525	8 515
Cancers des VADS	8 802	1 679	10 481
Psychoses alcooliques	2 557	624	3 181
<b>TOTAL</b>	<b>17 349</b>	<b>4 828</b>	<b>22 177</b>

Sources : Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS) ; base de données Score Santé, CépiDC

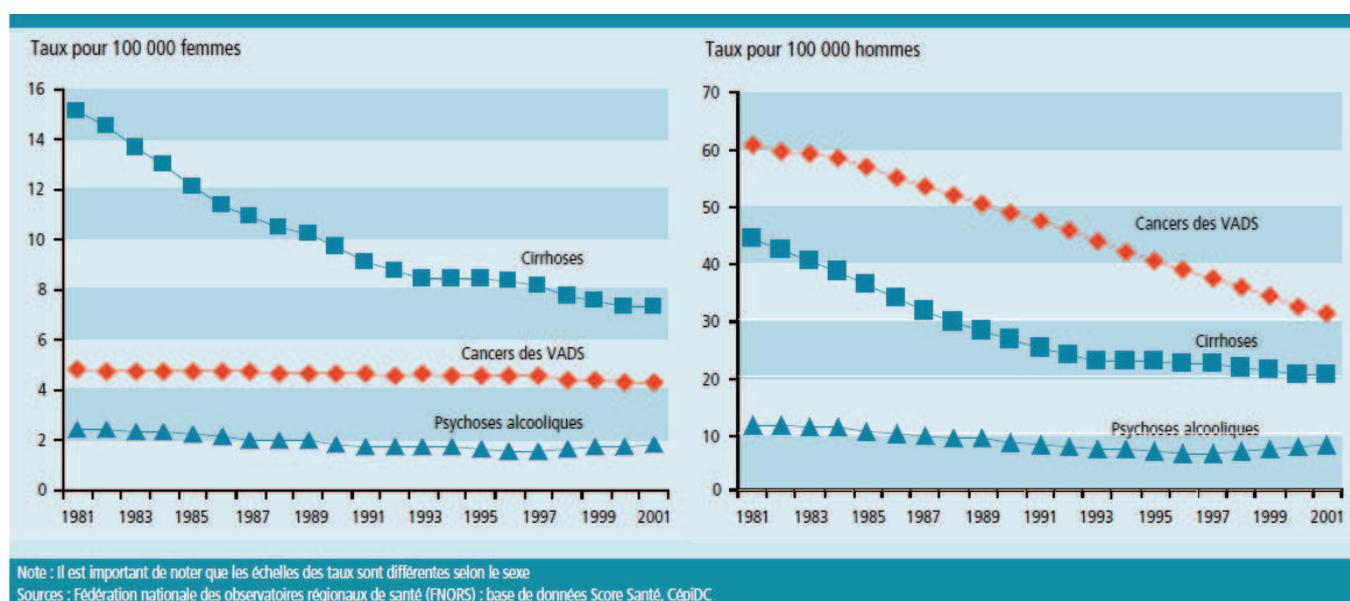


Figure 6 : Evolution des taux de mortalité pour les cirrhoses du foie, les cancers des VADS et les psychoses alcooliques, chez les femmes et chez les hommes, France, 1981-2001 [1]

Tableau 2 : Décès attribuables à l'alcool, par sexe, pour les principales maladies liées à l'alcool, France, 1995 [1]

	Hommes	Femmes	Ensemble
Cancers des VADS	14 000	2 000	16 000
Troubles mentaux	2 000	500	2 500
Cardio vasculaire	7 000	600	7 600
Respiratoire	1 000	100	1 100
Digestive	6 000	2 200	8 200
Accidents, empoisonnements	6 000	1 100	7 100
Mal Spécifié	2 000	500	2 500
<b>TOTAL</b>	<b>38 000</b>	<b>7 000</b>	<b>45 000</b>

Source : Hill C. Alcool et risque de cancer. Actualité et dossier en Santé Publique, 2000, 30: p. 14-17

L'alcool serait directement responsable de 14% des décès masculins pour 3% des décès féminins.

De plus il ne faut pas oublier les accidents de la route liés à l'alcool car il augmente de 8,5 fois le risque d'être responsable d'un accident mortel : 2 270 décès sur une base de 6 000 accidents mortels par an lui serait imputé [1].

L'alcool représente une cause importante de mortalité évitable.

### 1.1.3 Morbidité et conséquences :

Au niveau mondial, l'alcool représente 4,4% de la charge de morbidité mondiale [3].

Les manifestations morbides, liées à la consommation d'alcool, sont liées à la fois à son potentiel addictif, à l'origine d'une dépendance physique et psychique, mais également à sa toxicité organique.

On peut distinguer plusieurs types de conséquences en fonction de la consommation [1]:

consommation	De 0 à 20g /jour	De 20 à 50g/jour	Supérieure à 50g/jour
<b>Conséquences</b>	Pas d'augmentation du risque de morbidité	Risque cirrhose et maladies cardiovasculaires augmenté Augmentation faible du risque de cancers des VADS	Le risque est amplifié Ex : risque cancer VADS est multiplié par 2 (par rapport aux non consommateurs)

Consommation	Aigue	Chronique	Pendant la grossesse
<b>conséquences</b>	Troubles du comportement Responsable : - de prise de risque - d'accidents - d'actes agressifs	- hépatique (cirrhose, hépatocarcinome) - SNP (polynévrite et neuropathies) - SNC (syndrome cérébelleux, psychose, encéphalopathies...) - VADS (cancers) - Pathologies cardiovasculaires (HTA, AVC) - Cancers (sein)	Syndrome d'alcoolisation fœtale : retard de croissance intra-utérin, dysmorphie crânio-faciale et anomalies neurologiques.

### 1.1.4 Problèmes judiciaires et coût :

Selon certains chiffres de 2004, 98 637 hospitalisations sont en rapport direct avec une consommation excessive d'alcool : 60 500 pour intoxication aiguë et 27 000 demandes de sevrage [1].

En 2005, près de 234 000 infractions à la sécurité routière étaient liées à l'alcool [2].  
Le coût social est estimé à 2,37% du PIB [5].  
Le coût directement ou indirectement lié à l'alcool est très difficile à établir.

*L'alcool représente donc un enjeu de santé publique. Afin d'essayer de comprendre ce phénomène, il faut s'intéresser aux mécanismes physiologiques de l'alcoolisme.*

## 1.2 Définition et neurophysiologie de l'alcoolisme :

### 1.2.1 L'alcool : pharmacologie et sites d'action :

L'éthanol  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$  est un alcool de faible masse molaire rendant sa diffusion aisée.

Son absorption digestive est rapide et complète. Elle est ralentie par les aliments.

Sa distribution, au niveau des organes très vascularisés, se fait rapidement.

Sa métabolisation a lieu principalement au niveau hépatique. Deux étapes successives interviennent :

- Trois voies permettent de transformer l'alcool en acétaldéhyde au cours d'une première étape. La voie majeure fait intervenir l'alcool déshydrogénase (ADH). L'acétaldéhyde est la substance toxique responsable des effets indésirables de l'alcool.
- La deuxième consiste à transformer l'acétaldéhyde en acétate sous l'action de l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH).

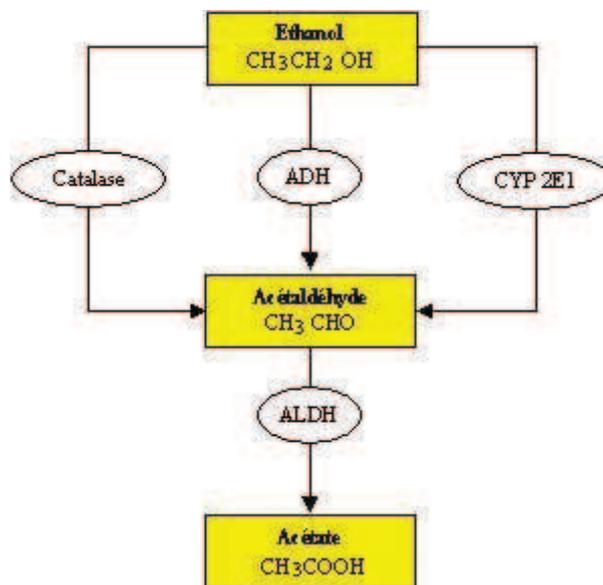


Figure 7 : Principales voies de métabolisation de l'éthanol

L'alcool agit principalement au niveau des récepteurs  $\text{GABA}_A$ , des récepteurs au glutamate (récepteurs NMDA), du système opioïde endogène, des voies noradrénergiques.

L'éthanol influence la fluidité des membranes biologiques : il s'insère entre les deux couches de phospholipides grâce à son caractère liposoluble.

### **1.2.2 Définition de la dépendance :**

La **dépendance psychique** est le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de satisfaction, de bien être et de plaisir que la substance apporte au consommateur en dépit de la connaissance des effets négatifs de celle-ci [2]. La prise de la substance permet d'éviter la sensation de malaise psychique survenant en l'absence du produit.

On appelle cette dépendance psychique le *craving* ou recherche compulsive de la substance contre raison et volonté. Ce besoin impérieux et incontrôlable peut persister pendant des mois voire des années après arrêt de la consommation et être responsable des rechutes. Il existe deux composantes du craving : une composante compulsive et une composante obsessionnelle.

La **dépendance physique** est le besoin irrépressible qui oblige le sujet à consommer afin d'éviter le syndrome de manque induit par la privation de la substance. On retrouve un syndrome de sevrage (symptômes physiques) ainsi que l'apparition d'une tolérance (la consommation en substance doit être augmentée pour avoir les mêmes effets).

Il est important de distinguer usage, abus et dépendance. L'usage n'entraîne pas de dommage, on ne peut donc pas le considérer comme une pathologie contrairement à la dépendance dans laquelle on a une modification des mécanismes neurobiologiques normaux. Dans ce cas il y a une perte de liberté et une consommation malgré les conséquences négatives connues de la personne [6]. L'addiction est définie non par la substance en elle-même mais par l'utilisation qu'en fait le sujet.

Le risque de passage de l'usage contrôlé à l'addiction est variable d'un individu à l'autre.

Il existe une classification au niveau international différenciant l'abus, de l'usage nocif et de la dépendance : « Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder » ou DMS IV.

### **1.2.3 Bases neurobiologiques :**

On peut dire que l'initiation du processus est plutôt associée à des facteurs environnementaux et individuels tandis que la spirale menant à la dépendance est liée à des facteurs biologiques.

La dépendance est liée à une altération des mécanismes neurobiologiques du circuit de la récompense [2]. Ces mécanismes sont réorganisés de façon pathologique.

Ces altérations se situent principalement au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique appelé « système de récompense et de punition ». Il est programmé depuis l'enfance en fonction des expériences vécues et gère nos désirs, plaisirs et émotions.

C'est en agissant sur les voies neuronales de ce système que les différentes drogues peuvent rendre l'homme dépendant. En effet, l'homme ne possède pas de récepteurs spécifiques aux drogues, celles-ci miment l'action des neurotransmetteurs naturels. La dépendance va être instaurée soit directement via le système dopaminergique, soit indirectement via les systèmes GABAergique, opioïdes, cannabinoïdes...

### 1.2.3.1 Description du circuit de la récompense :

La neurobiologie des comportements addictifs est focalisée sur 3 régions [4]:

- Noyau accumbens
- Amygdale
- Cortex préfrontal

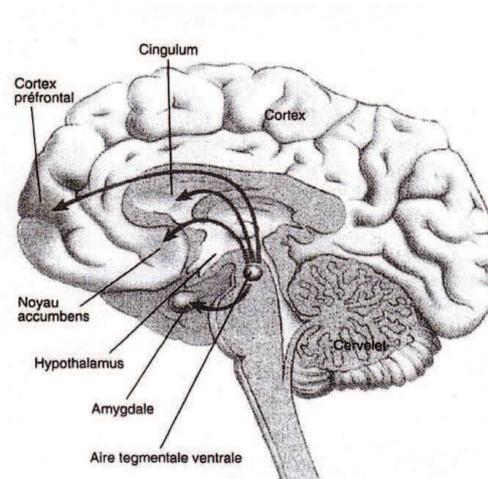


Figure 8: Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales [2].

Il y a projection de neurones dopaminergiques en provenance de l'aire tegmentale ventrale sous corticale (ATV) vers [2]:

- Les structures du système limbique (noyau accumbens, amygdale et hippocampe) : système mésolimbique impliqué dans les effets de renforcement, mémoire...
- Le cortex préfrontal : système mésocortical impliqué dans la consommation compulsive au détriment des autres intérêts et désirs.

### 1.2.3.2 Les neurotransmetteurs impliqués :

#### 1.2.3.2.1 La dopamine :

La théorie neurobiologique de l'addiction est donc centrée en parti sur les neurones dopaminergiques. La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. Les drogues addictives modifient la transmission dopaminergique, elles activent le système dopaminergique mésocorticolimbique de façon anormale et répétée: elles stimulent la libération de dopamine par les neurones de l'ATV dans le noyau accumbens. Ce sont des « produits renforçants ». Cette stimulation se fait soit directement dans le cas de la cocaïne, de l'ecstasy, des amphétamines (inhibition de la recapture et augmentation de la libération), soit indirectement en agissant sur les interneurones et sur les récepteurs GABAergiques et opioïdes qui modulent le fonctionnement des neurones dopaminergiques.

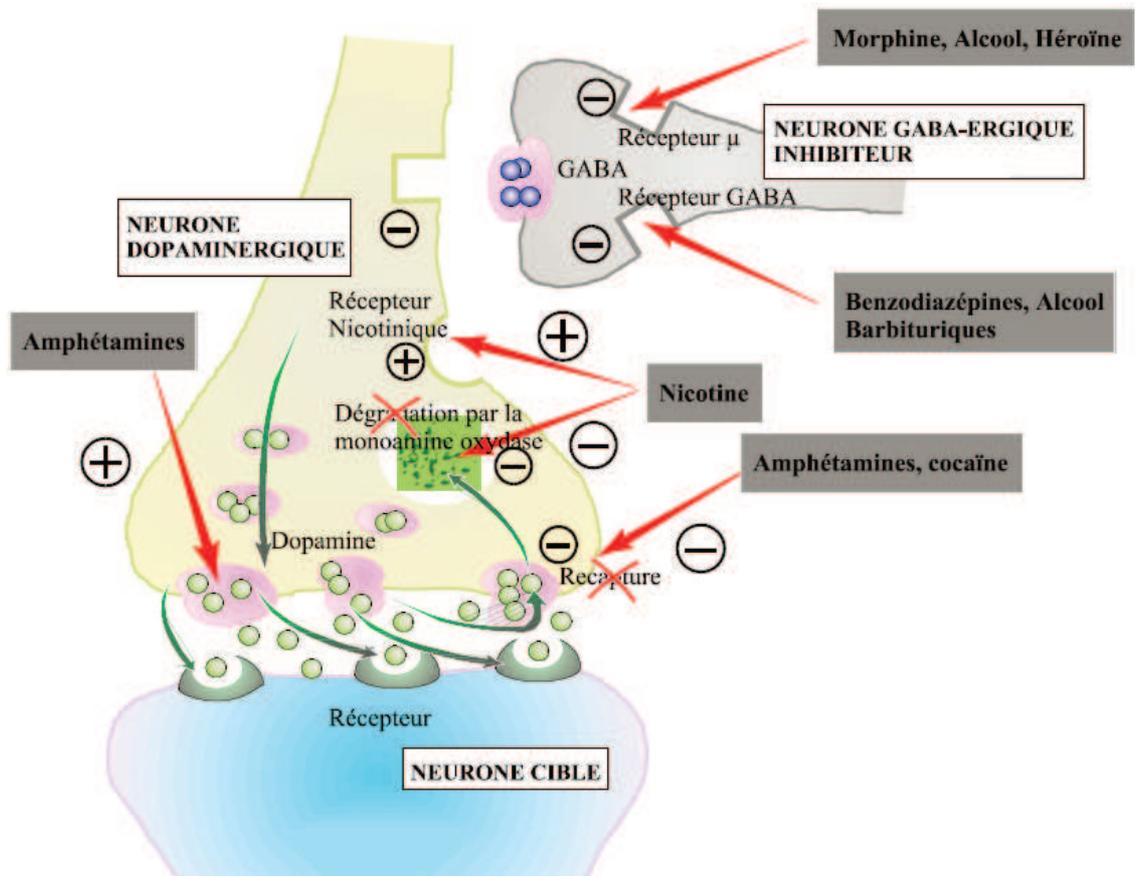


Figure 9 : Le neurone dopaminergique et l'action des différentes drogues addictives [7]

Lorsque la quantité de dopamine diminue, il y a apparition du craving.

#### 1.2.3.2.2 Le GABA :

C'est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux, le principal neuromodulateur sédatif [6] qui va jouer un rôle important en modulant les effets renforçant des différentes drogues. Il inhibe l'activité dopaminergique dans l'ATV et le noyau accumbens.

Trois types de récepteurs GABAergiques existent [7]:

- le récepteur GABA<sub>A</sub> (et GABA<sub>C</sub>) formé de cinq unités est couplé à un canal ionique perméable au chlore. Il possède des sites de fixation allostérique pour l'alcool, les barbituriques et les benzodiazépines qui agissent comme modulateurs de la réponse au GABA. En effet, en présence de GABA, ces substances permettent une augmentation de la fréquence ou de la durée d'ouverture du canal chlore entraînant une potentialisation de la réponse.

On les trouve à la fois sur le corps de la cellule dopaminergique mésolimbique et sur les interneurons GABAergiques.

**L'alcool est donc un agoniste du GABA<sub>A</sub> au niveau de ce récepteur (appelée substance GABA-like).** Sa consommation régulière provoque une diminution de la production de GABA entraînant une hyperexcitabilité s'opposant à l'effet sédatif de l'alcool.

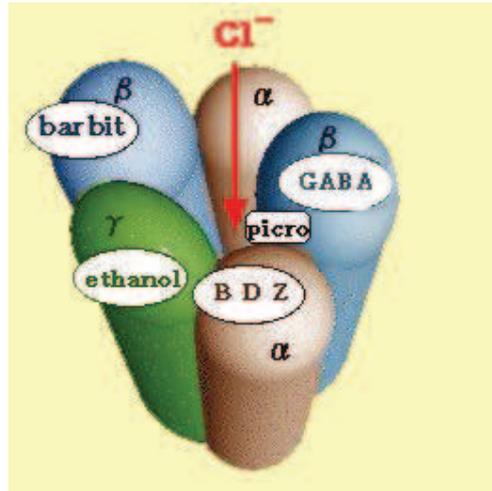


Figure 10 : Représentation du récepteur GABA<sub>A</sub>

- Le récepteur GABA<sub>B</sub> (récepteur métabotrope hélicoïdal) est couplé à une protéine G et se trouve seulement sur le corps des cellules dopaminergiques. Le récepteur GABA<sub>B</sub> est présent au niveau pré et post synaptique alors que le récepteur GABA<sub>A</sub> est présent uniquement au niveau post synaptique. Il est impliqué dans les phénomènes anxieux, dépressifs et addictifs. C'est un hétéro dimère constitué de deux sous-unités nécessaire à sa fonctionnalité : GABA<sub>B(1)</sub> et GABA<sub>B(2)</sub>.

**Le baclofène stimule sélectivement ce récepteur GABA<sub>B</sub> : il s'agit d'un agoniste GABA<sub>B</sub>.**

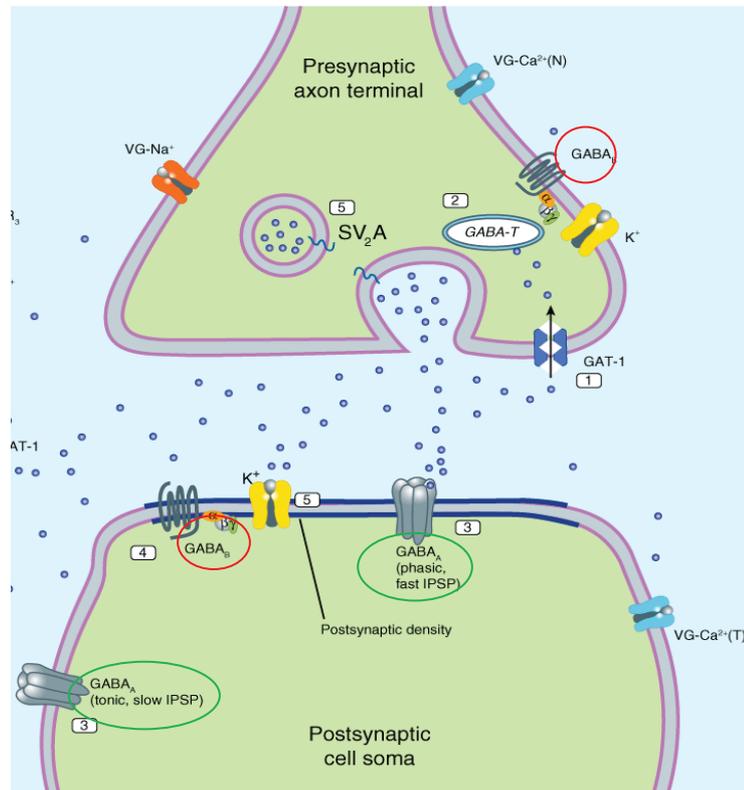


Figure 11 : Localisation des récepteurs GABA

## Rôles possibles du récepteur GABA<sub>B</sub> :

### ➤ *Rôle dans l'anxiété :*

La neurotransmission médiée par le GABA jouerait un rôle crucial dans l'anxiété.

L'effet du récepteur GABA<sub>A</sub> est bien connu dans les troubles anxieux notamment à travers le mécanisme d'action des benzodiazépines.

Le récepteur GABA<sub>B</sub> pourrait également être impliqué : son activation pourrait réduire l'anxiété.

En effet, les souris ayant une déficience en récepteurs GABA<sub>B(1)</sub> sont plus anxieuses que leurs homologues de type sauvage et insensibles à l'action d'anxiolytiques tels que les benzodiazépines [8]. On peut penser que le manque de cette sous-unité peut altérer le système GABA<sub>A</sub>.

De plus, la stimulation de ces récepteurs par un modulateur allostérique positif montre un effet anxiolytique.

Le mécanisme d'action envisagé serait une modulation du système monoaminergique altérant la transmission sérotoninergique et noradrénergique [9].

D'autres études semblent également montrer le rôle du récepteur GABA<sub>B</sub> dans l'anxiété :

- Breslow et ses collaborateurs sont les premiers à étudier l'effet du baclofène dans le traitement des troubles anxieux [10]. Au cours d'un essai randomisé en double aveugle versus placebo, ils montrent que 30mg par jour de baclofène diminue significativement le nombre d'attaques de panique et le score d'anxiété sur l'échelle d'Hamilton.
- L'équipe de Drake met en évidence l'efficacité du baclofène dans le traitement des troubles liés au stress post-traumatique [11].
- En 1990, Hinderer a rapporté une diminution d'anxiété sur l'échelle de Beck d'autant plus importante avec des posologies de baclofène élevées [9].

En conclusion, les résultats démontrent que les récepteurs GABA<sub>B</sub> seraient d'importants régulateurs du comportement émotionnel.

### ➤ *Rôle dans la dépression :*

La dépression serait la conséquence d'un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques dans le cerveau (noradrénaline, sérotonine).

Quelques études ont investi le rôle du récepteur GABA<sub>B</sub> dans la dépression : le système GABAergique jouerait un rôle important dans la physiopathologie des troubles dépressifs [9].

Dans une étude de 1991, Post et al rapporte une exacerbation des symptômes dépressifs par le baclofène. Ce sont également les conclusions de Marchesi et ses collaborateurs qui ont démontré une réponse plus faible du baclofène chez les patients dépressifs comparés aux sujets sains.

L'antagoniste sélectif du récepteur GABA<sub>B</sub> semble avoir un profil similaire aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine lors du test de la nage forcée (test le plus fréquent pour détecter un effet antidépresseur) [12].

Avec ce même test, un effet antidépresseur apparaît lorsqu'il y a suppression du gène codant pour l'une des deux sous-unités du récepteur GABA<sub>B</sub> [9].

En effet le blocage de ces récepteurs par un antagoniste entraînerait un effet antidépresseur probablement dû à une interaction avec le système sérotoninergique [13].

Cependant, Frankowska et ses collaborateurs ont montré des effets plus contradictoires [14]. Dans cette étude, à la fois les agonistes et antagonistes des récepteurs GABA<sub>B</sub> montrent un effet antidépresseur en diminuant le temps d'immobilité lors du test de la nage forcée chez les rats. Ces effets ne sont pas dus à des modifications de l'activité locomotrices. Les différences de résultats avec les autres études pourraient être dues aux doses utilisées.

Le rôle du récepteur GABA<sub>B</sub> dans la dépression n'est pas encore totalement élucidé. Les mécanismes de la dépression ne sont pas encore bien connus et le système GABAergique pourrait être impliqué différemment selon les individus. Enfin, on peut se demander si les mécanismes neurobiologiques de la dépression chez les alcoolodépendants sont les mêmes que chez les autres.

➤ ***Rôle dans le sommeil :***

Le rôle du récepteur GABA<sub>B</sub> dans le sommeil est encore mal compris [15].

Des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) ont été réalisés chez des souris dépourvues de récepteurs GABA<sub>B</sub> fonctionnels. Ceux-ci ont montré que la distribution du sommeil était profondément modifiée au cours de la journée chez ces souris. On peut donc penser que ces récepteurs seraient impliqués dans l'organisation circadienne du sommeil.

De plus le GHB, métabolite du GABA, est un médicament approuvé dans le traitement de la narcolepsie. Son mécanisme d'action est peu clair mais il améliorerait la qualité du sommeil et réduirait les attaques de cataplexie en réduisant la fragmentation du sommeil chez les patients narcoleptiques. Ces effets seraient médiés par les récepteurs GABA<sub>B</sub>.

➤ ***Rôle dans l'addiction :***

Plusieurs études suggèrent que la stimulation directe ou indirecte des récepteurs GABA<sub>B</sub> affecte la consommation de cocaïne, nicotine, héroïne et d'alcool en modulant la transmission de dopamine [16].

En effet l'abus de ces drogues augmente le taux de dopamine dans certaines régions du cerveau. Les neurones GABA font parties du système mésolimbique dopaminergique.

Les agonistes du récepteur GABA<sub>B</sub> peuvent avoir un potentiel thérapeutique en atténuant l'augmentation de la sortie de dopamine induite par ces drogues au niveau mésolimbique. Cet effet ne serait donc pas spécifique à l'alcool.

***Le récepteur GABA<sub>B</sub> jouerait un rôle clé dans les troubles psychologiques comme l'anxiété, la dépression, le sommeil et l'addiction.***

***Ces récepteurs doivent également être impliqués dans d'autres pathologies telles que l'épilepsie, les dysfonctions cognitives ou encore la schizophrénie [9].***

#### 1.2.3.2.3 Le glutamate :

C'est un neurotransmetteur excitateur qui agit sur le récepteur NMDA. Ce récepteur est impliqué dans la mémoire, l'apprentissage, le développement neuronal et la dépendance physique à l'alcool. Il s'agit d'un récepteur ionotrope (récepteur canaux cationiques) sensible à l'alcool. Il possède un modulateur allostérique, la glycine qui potentialise son activation.

Lors d'une consommation aiguë, l'alcool prend la place de la glycine entraînant une diminution de la transmission glutamatergique.

Lors d'une consommation chronique, une augmentation des récepteurs NMDA vient compenser cette diminution. Lors d'un sevrage, ceci entraîne une hyperexcitabilité.

#### 1.2.3.2.4 Les autres neurotransmetteurs:

De nombreux neurotransmetteurs sont impliqués dans l'addiction :

- Les opioïdes qui agissent sur les récepteurs  $\mu$  et  $\gamma$  en activant la récompense.
- L'acétylcholine qui agit sur les récepteurs nicotiniques.
- Les cannabinoïdes qui augmentent la libération de dopamine dans l'accumbens.
- Les glucocorticoïdes (le stress augmente les usages compulsifs)
- La sérotonine qui a un effet inhibiteur global sur la récompense des drogues.

#### **1.2.3.3 Consommation aiguë et chronique :**

Il faut bien différencier consommation occasionnelle d'alcool et consommation répétée [6]:

Lors d'une administration aiguë d'éthanol on observe :

- Une stimulation de la libération de dopamine par les neurones de l'ATV au niveau du noyau accumbens (initiation de l'addiction). La dopamine est libérée en quantité supra physiologique, on a une modification des signaux cellulaires.
- Une libération initiale de catécholamines (noradrénaline) qui va être responsable d'un effet stimulant sur l'activité psychomotrice.
- Une potentialisation de l'activité GABAergique et une inhibition des récepteurs NMDA au glutamate.

Lors de consommation répétée, l'alcool provoque des modifications des membranes neuronales et perturbe le fonctionnement de nombreux neurotransmetteurs. On assiste à une modification à long terme de la plasticité neuronale au niveau des structures corticales et mésolimbiques, responsable de l'apparition de la compulsion à consommer [4]. Les projections neuronales glutamatergiques du cortex préfrontal à destination du noyau accumbens sont activées de manière importante et anormale.

Chaque nouvelle prise de drogue entraîne une libération dopaminergique. Cette surstimulation anormale et répétée entraîne un processus d'adaptation et l'activation de systèmes opposants visant à réduire cette surstimulation : il y a donc une diminution des récepteurs dopaminergique dans le striatum, une désensibilisation à l'origine de la tolérance.

On observe une diminution du nombre de récepteurs GABAergiques par rétrocontrôle négatif ainsi qu'une augmentation du nombre de récepteurs NMDA.

**Ces adaptations acquises au cours d'une consommation chronique sont responsables d'une hyperexcitabilité traduite par un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal.**

En effet, à l'arrêt de l'alcool, il y a une entrée très importante de calcium dans les cellules entraînant les symptômes de sevrage [6]. Les récepteurs NMDA en nombre accru sont responsables d'une hyperactivité des acides aminés excitateurs, en particulier du glutamate. Parallèlement, l'effet inhibiteur du système GABAergique est moindre, compte tenu de la diminution des récepteurs GABAergiques. Ceci pourrait être à l'origine des complications rencontrées lors du sevrage.

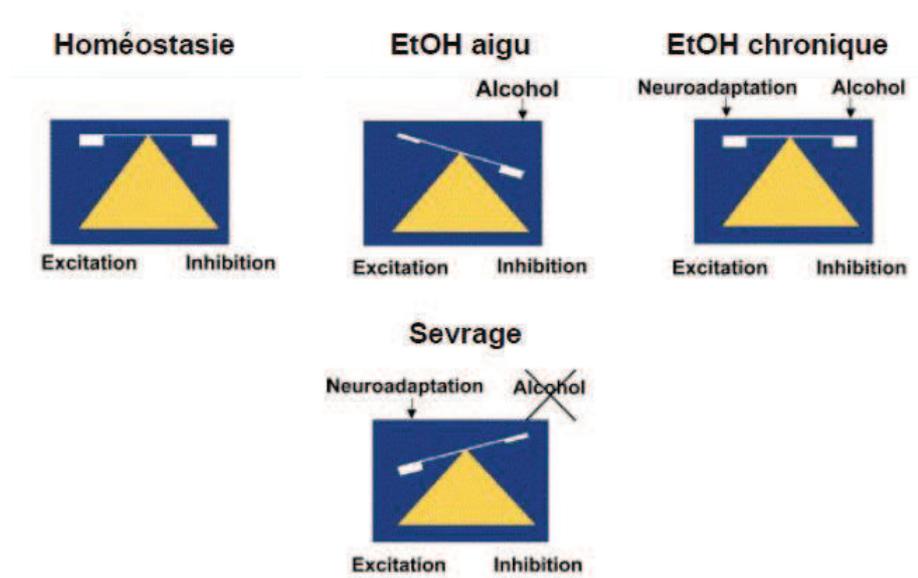


Figure 12 : Effet de l'alcool sur l'excitabilité [17].

**Le cerveau présente une plasticité face à la consommation de produits addictifs, entraînant une sensibilisation à l'origine des dépendances.**

#### **1.2.3.4 Les facteurs influençant l'addiction**

Il s'agit des:

- Facteurs de risque liés au produit [2].
- Facteurs individuels de vulnérabilité : le tempérament (recherche de sensations, nouveautés.....), les troubles de la personnalité, les troubles de l'humeur.
- Facteurs de risque environnementaux : facteurs socioculturels, facteurs familiaux (conflits...), rôle des amis (usage au sein d'un groupe).

La connaissance de ces facteurs est indispensable pour prévenir de façon ciblée et efficace l'addiction, la diagnostiquer et la traiter.

## **1.2.4 Co-morbidités psychiatriques de l'alcool-dépendance**

### **1.2.4.1 Les troubles de l'humeur, la dépression**

La prévalence des troubles dépressifs chez les alcoolodépendants est deux fois supérieure à celle chez la population générale [18]. Chez l'alcoolique, la survenue d'un tel trouble va aggraver le pronostic. Ceci explique l'association fréquente d'antidépresseur aux traitements de l'alcoolisme.

On peut se demander quel trouble (dépression ou alcoolisme) est à l'origine de l'autre.

### **1.2.4.2 L'anxiété**

L'association alcool-dépendance et anxiété est très fréquente. Chez l'alcoolodépendant, le risque de troubles anxieux est 2,2 fois supérieur par rapport à la population générale [18].

L'alcool peut être utilisé comme anxiolytique lors d'une consommation aiguë, en cas de troubles anxieux préexistants. A l'inverse, en créant une hyperexcitabilité neuronale, une consommation chronique peut être à l'origine de ce trouble.

### **1.2.4.3 Schizophrénie**

Chez les patients schizophrènes, les troubles liés à l'alcool sont fréquents [18]. Ceci peut être à l'origine d'un risque plus élevé de rechutes psychotiques, de non compliance aux traitements et de l'augmentation des effets indésirables des neuroleptiques.

Ces co-morbidités doivent être connues et prises en charge afin d'optimiser le traitement de l'alcool-dépendance.

## **1.3 Prise en charge de l'alcoolisme :**

La prise en charge de l'alcoolisme se déroule en deux étapes :

- Le sevrage
- Le maintien de l'abstinence

Pour chaque étape, un traitement pharmacologique spécifique est nécessaire, associé à un traitement psychothérapeutique. En effet de nombreuses études ont montré un bénéfice lors de cette association [19].

Le but étant d'obtenir un sevrage total (ce qui est discuté maintenant) et définitif de l'alcool chez des patients souffrant d'une dépendance physiologique et psychique.

### **1.3.1 Le sevrage:**

Ce syndrome de manque (lié à la dépendance physique) survient à l'arrêt de la consommation d'alcool et jusqu'au dixième jour suivant cet arrêt [20][6]. On retrouve plusieurs types de manifestations tels que l'anxiété, l'agitation, l'insomnie, l'irritabilité associés à des troubles neurovégétatifs (sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle) et des troubles digestifs. La fréquence et la survenue de ces symptômes varient selon la personne et peut régresser ou se compliquer.

Les complications pouvant survenir sont : des convulsions généralisées de type grand mal, le pré delirium tremens (troubles de la vision, de l'audition, des hallucinations), le délirium tremens (troubles psychiatriques type désorientation temporo-spatiale, confusion, hallucinations, fièvre, déshydratation, tachycardie, sueurs).

Les objectifs sont [21]:

- D'aider à la réduction de la consommation
- D'améliorer la qualité de vie du patient
- De prévenir les complications dues à une consommation excessive d'alcool
- D'entrer dans un processus d'abstention complète et durable d'alcool [20].

Il doit reposer sur le désir ou le besoin de changement du patient alcoolodépendant. Le déroulement est représenté par cet arbre décisionnel :

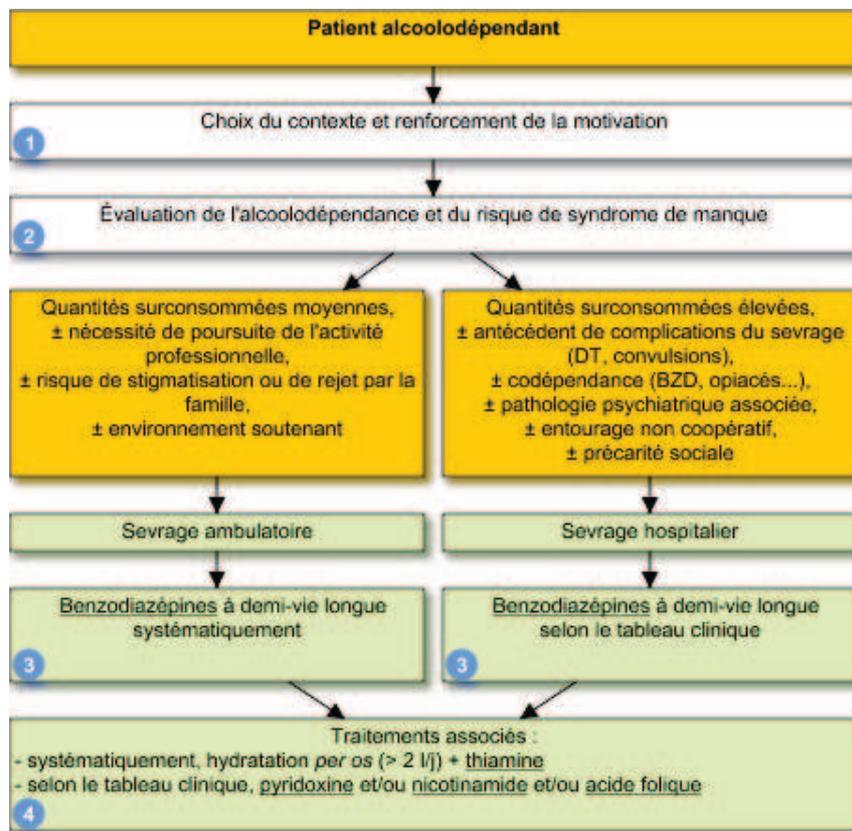


Figure 13 : Prise en charge de l'alcoolodépendance : le sevrage [21].

Une évaluation de l'alcoolodépendance et du risque de syndrome de manque est nécessaire et va reposer sur les signes cliniques, les marqueurs biologiques si leurs résultats sont anormaux (VGM, gamma GT, CDT et transaminases) ainsi que sur des échelles d'évaluation pour le syndrome de manque (score de Cushman, échelle CIWA-R) et pour l'alcoolodépendance (questionnaires CAGE et ASI) [20][21]. En fonction des résultats, ce sevrage peut être réalisé

en ambulatoire ou en milieu hospitalier dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. Il n'est pas réalisé en urgence sauf si une pathologie ou une intervention chirurgicale l'impose.

### 1.3.1.1 Les benzodiazépines:

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité des benzodiazépines dans la réduction de la sévérité des symptômes de sevrage et également dans la prévention du délirium tremens et des convulsions (réduction de la fréquence de ces accidents de 10% à moins de 2%) [4][19][20][6][21]. Ce sont les molécules de référence utilisées en première intention. Elles doivent être instaurées de façon précoce afin d'avoir une bonne efficacité préventive.

**Tableau 3 : Récapitulatif des études évaluant les benzodiazépines par rapport au placebo dans la prévention du syndrome de sevrage [6].**

Références	BZD contre placebo	DT/patients dans le groupe	Convulsions/patients dans le groupe
Rosenfeld and Bizzoco, 1961 [27]	Chlordiazépoxyde	2/30	NA
	Placebo	2/30	NA
Sereny and Kalant, 1965 [28]	Chlordiazépoxyde	0/24	0/24
	Placebo	1/11	0/11
Kaim et al., 1969 [29]	Chlordiazépoxyde	1/103	1/103
	Placebo	8/130	9/130
Zilm et al., 1980 [30]	Chlordiazépoxyde	0/15	0/15
	Placebo	0/15	2/15
Sellers et al., 1983 [31]	Diazépam	NA	0/25
	Placebo	NA	4/25
Naranjo et al., 1983 [32]	Lorazépam	NA	0/15
	Placebo	NA	2/15
Conclusion	BZD/placebo	-4,9 cas de DT avec BZD pour 100 patients ; IC 95 % [-9,0 à -0,7], $p = 0,04$	-7,7 cas de convulsions avec BZD pour 100 patients ; IC 95 % [-12,0 à -3,5], $p = 0,003$

BZD : benzodiazépine ; DT : delirium tremens ; NA : non applicable ; IC : intervalle de confiance.

Cette efficacité passe par leurs propriétés sédatives et anti-convulsivantes mais également par leurs capacités à diminuer la libération de noradrénaline, d'ACTH et de cortisol (responsables d'une hyperexcitabilité cérébrale). De plus, elles partagent le même récepteur avec l'alcool en agissant sur le récepteur GABA<sub>A</sub>.

Le diazépam, qui a une longue demi-vie est la molécule de référence. En effet, les benzodiazépines à demi-vie longue préviennent le mieux les symptômes de sevrage et les crises convulsives. Elles évitent l'effet rebond observé avec les benzodiazépines à demi-vie courte. Le délai d'action est court.

Elles présentent cependant un risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Dans ce cas l'oxazépam sera recommandé : il a une demi-vie plus courte et est métabolisé par des enzymes de la phase II qui ne sont pas affectés en cas de pathologie hépatique, même cirrhotique.

Différents schémas sont recommandés : une dose de charge est possible (20 à 40 mg de diazépam ou 100 mg d'oxazépam), puis administration régulière toutes les 3 à 6 heures de 10 mg de diazépam ou 50 mg d'oxazépam. Une adaptation de la posologie peut être proposée en fonction des scores de l'échelle CIWA qui mesure la sévérité des symptômes de sevrage.

Ce traitement doit être de courte durée : il faut diminuer progressivement la posologie puis complètement l'arrêter (pas plus de 7 jours sauf si complications).

Ces molécules ont un potentiel de dépendance à ne pas négliger (plus importants pour les benzodiazépines à demi-vie brèves).

#### **1.3.1.2 Vitaminothérapie:**

Dans toutes les situations de sevrage, afin de prévenir des complications neurologiques et cardiaques, l'administration de thiamine (vitamine B1) est recommandée de façon consensuelle [4][20][6]. La posologie est de 500 mg par jour par voie orale [21]. L'administration par voie parentérale est possible en cas de troubles de l'absorption digestive, de malnutrition ou de signes cliniques de carences (carences fréquentes chez l'alcoololo dépendant). Cette supplémentation est particulièrement importante en cas d'apport parentéral de glucose qui augmente la consommation de vitamine B1.

La pyridoxine (vitamine B6) peut être également recommandée car sa carence favoriserait les crises convulsives. Ce traitement ne doit pas être prolongé car il peut induire une neuropathie périphérique. La posologie est de 0,5 à 1g par jour [6].

La prescription de nicotinamide (vitamine PP) qui est un cofacteur des vitamines B1 et B6 est possible en association [20][21].

Ces vitamines peuvent être prescrites pendant 1 à 3 semaines [6].

L'acide folique peut être indiqué en cas de carences d'apports [21].

#### **1.3.1.3 L'hydratation:**

Elle doit être réalisée per os chez les patients conscients afin de corriger les désordres hydroélectriques [6][21]. L'hyperhydratation n'est pas recommandée (elle peut entraîner des complications comme une intoxication à l'eau). Il faut un apport liquidien de 2 L/jour de façon régulière et fractionnée.

#### **1.3.1.4 Autres molécules :**

Les bêtabloquants, la carbamazépine et la clonidine ont une efficacité sur les symptômes de sevrage mais ils ne sont pas recommandés en monothérapie [4]. Ils ne préviennent pas l'apparition de complications, n'assurent pas de protection du système nerveux central. La clonidine, un agoniste alpha2-adrénergique central, est utilisée hors AMM de façon spécifique dans le sevrage héroïne-alcool ou alcool-tabac [21]. La carbamazépine ne doit pas être utilisée en première intention à cause de ses effets indésirables graves et de ses nombreuses interactions médicamenteuses (il s'agit d'un puissant inducteur enzymatique) [6].

Les neuroleptiques peuvent être utilisés en cas de décompensation psychiatrique lors du sevrage en association à un anticonvulsivant [21].

Le sevrage doit être associé à une prise en charge psychosociale [20]. Elle doit permettre l'information, le soutien, le réconfort du patient et la mise en place d'une relation psychothérapeutique. Celle-ci va être basée sur un travail de revalorisation de l'image de soi et de restauration narcissique de la personne. Il faut également un accompagnement social.

### 1.3.2 Le maintien de l'abstinence :

Les récurrences sont fréquentes et font partie de l'évolution naturelle d'une dépendance. La fréquence de celles-ci, 4 à 10 ans après un traitement, varie entre 60 et 85% [21]. Elles ne représentent pas forcément un échec du sevrage : elles peuvent permettre un renforcement de la motivation et la mise en place de stratégies d'évitement.

Il faut prendre en charge tous les patients ayant effectués un sevrage.

Les objectifs sont [21]:

- Le maintien de l'abstinence à long terme
- La gestion des rechutes

Le déroulement est représenté par cet arbre décisionnel :

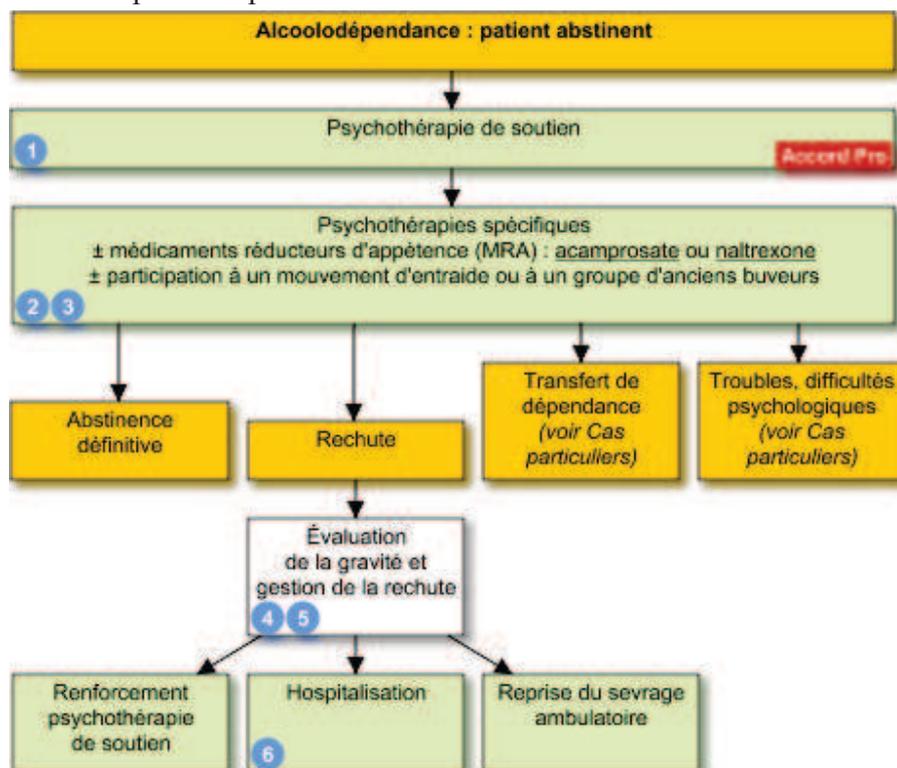


Figure 14 : Prise en charge de l'alcoolodépendance : le maintien de l'abstinence [21].

Deux molécules ont une AMM en France dans l'aide au maintien de l'abstinence : l'acamprosate et la naltrexone. Ce sont des addictolytiques.

### 1.3.2.1 Acamprosate (Aotal®)

Il s'agit d'un acide aminé GABAergique qui pourrait faciliter la récupération de l'intégralité de cette transmission (il y a une diminution des taux cérébraux de GABA au cours de l'intoxication alcoolique chronique et du sevrage). Il serait particulièrement utile dans la prévention des rechutes alcooliques par sa capacité à diminuer l'envie de boire (le craving), il est réducteur de l'appétence [4][21].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer son activité [19][22]:

- Il a une action antagoniste sur les récepteurs au glutamate (NMDA).
- Il restaure l'équilibre (compromis lors de la dépendance alcoolique) entre les acides aminés excitateurs et inhibiteurs.
- Il diminue l'hyperexcitabilité dopaminergique dans le noyau accumbens et d'une façon générale l'hyperexcitabilité neuronale.
- Il bloque les réactions adrénérgiques et neuronales induites par l'environnement ce qui le rend particulièrement intéressant dans la prise en charge du sevrage conditionné (la personne ressent les symptômes de sevrage dans les lieux où elle avait l'habitude de consommer de l'alcool).

D'après une méta-analyse réalisée par Mann en 2004 portant sur 4 087 patients, le taux d'abstinence à 6 mois était de 36% dans le groupe acamprosate contre 23,5% dans le groupe placebo [19]. De plus, ce bénéfice, en termes de prévention de la rechute, semble persister même un an après l'arrêt du traitement [6].

Cette molécule est donc recommandée dans le traitement de l'alcoolodépendance psychologique afin de réduire la fréquence des consommations.

La posologie est de 4 comprimés de 333mg par jour chez les personnes pesant moins de 60 Kg ou 6 comprimés par jour chez celles pesant plus de 60 Kg [21]. Le traitement doit être poursuivi pendant 1 an.

Ce médicament peut entraîner certains effets indésirables qui sont généralement bénins et transitoires de type gastro-intestinaux.

### 1.3.2.2 Naltrexone (Revia®)

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs opioïdes (action essentiellement sur les récepteurs  $\mu$ ) qui va, de ce fait, bloquer les effets euphorisants et renforçant positifs de l'alcool responsable de l'alcoolodépendance psychologique [4][19]. C'est également un réducteur de l'appétence [21]. En cas de reprise de la consommation d'alcool, grâce à cet effet « anti-craving », le risque de retour à la dépendance est moins important chez les personnes traitées avec ce médicament. Une étude randomisée ouverte a mis en évidence une réduction du risque de rechute de 41% à un an [23].

Deux études randomisées contre placebo durant 12 semaines ont montré un bénéfice de la naltrexone en termes d'abstinence [21][6]. L'effet est plus important s'il existe un alcoolisme sévère, une histoire familiale d'alcoolisme ou un niveau de « craving » important [19]. Selon certains travaux, cette molécule serait plus efficace chez les femmes que chez les hommes [24]. De plus, il existerait un polymorphisme au niveau des récepteurs opiacés qui pourrait être prédictif de l'efficacité du traitement. Les variations du gène OPRM1 codant pour le récepteur  $\mu$  pourraient entrer en jeu.

Cette molécule réduit la fréquence des consommations et le risque de rechute mais elle n'augmente pas l'abstinence totale à long terme [6]: la durée de traitement recommandée en France est donc limitée à 3 mois avec une posologie de un comprimé de 50 mg par jour [21]. Les effets secondaires sont limités et transitoires, le plus important étant les nausées à l'instauration du traitement.

### 1.3.2.3 Disulfiram (Espéral®)

Il s'agit d'un antabuse qui rend l'organisme intolérant à l'alcool [19][4]. Il bloque l'aldéhyde déshydrogénase et empêche de ce fait la métabolisation de l'alcool. En cas de consommation d'alcool, il y a accumulation d'acétaldéhyde responsable de sensations désagréables telles que : sensation de chaleur, sueurs, céphalées, érythème cutané, nausées, vomissements, hypotensions et symptômes anxieux. Des effets indésirables graves, potentiellement dangereux peuvent également survenir : douleurs thoraciques, dépressions respiratoires, arythmies cardiaques, infarctus, neuropathies périphériques et hépatites médicamenteuses.

Cette molécule n'a pas fait ses preuves dans le maintien de l'abstinence à long terme et la compliance au traitement est souvent faible.

Son utilisation n'est pas recommandée d'après la conférence de consensus [21][6].

### 1.3.2.4 Autres molécules

Le topiramate agit sur les transmissions GABAergiques et glutamatergiques (facilite la transmission GABA<sub>A</sub> et bloque les récepteurs NMDA) [19][25]. Il réduirait l'envie de boire. Il présente des effets indésirables de type ophtalmologique.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'ont pas montré de supériorité par rapport au placebo dans les études.

Les antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub> tel que l'ondansétron vont agir sur le noyau accumbens. Ils auraient une action sur l'envie de boire en bloquant les interactions entre la sérotonine et la dopamine au niveau méso-corticolimbique. Cet effet a été montré par une seule équipe [25]. Il serait prometteur dans le traitement de l'alcool-dépendance précoce.

Le GHB (Gamma Hydroxybutyric Acid) est un psychotrope dépresseur produit physiologiquement par l'organisme. Il agit sur plusieurs sites d'action dont les récepteurs GABA<sub>B</sub>. Une étude randomisée en double aveugle sur 3 mois a montré des résultats significativement supérieurs du GHB sur la consommation et le craving par rapport au placebo [26]. Cependant, l'abstinence n'est pas obtenue chez 30 à 40% des patients traités. De plus, son potentiel addictogène est un facteur limitant quant à son utilisation.

Le nalméfène, un antagoniste des récepteurs opioïdes, est à l'étude. Les essais cliniques publiés à son sujet montrent des résultats contradictoires. Une étude datant de 2007 suggèrent une efficacité : diminution significative du nombre de jours de forte consommation par rapport au placebo, de la quantité consommée par jour et augmentation du nombre de jour d'abstinence [27].

Le valproate, un antiépileptique, pourrait réduire le risque de rechute [18].

Le rimonabant, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1, réduirait la consommation d'alcool volontaire chez un modèle animal.

D'autres traitements sont à l'étude tel que le lithium un thymorégulateur, la buspirone (Buspar®) un anxiolytique, le vigabatrin (Sabril®) un anti-épileptique. Sans oublier le baclofène détaillé plus loin.

### 1.3.2.5 Traitement psychothérapiques

Ce traitement doit être mis en place pendant le sevrage et poursuivi au long cours [21]. Il peut s'agir d'une thérapie individuelle (psychothérapie de soutien seule ou associée à une thérapie motivationnelle, analytique ou cognito-comportementale), familiale ou en groupe [6].

#### Psychothérapie de soutien :

Elle représente le fondement de la prise en charge et doit être commencée dans les dix jours suivant la fin du sevrage [21]. Elle repose sur le dialogue entre patient et médecin : il faut une écoute attentive, une présence, une disponibilité, une sollicitude et une empathie de la part du médecin. C'est le patient qui doit prendre les décisions et prendre ses responsabilités.

#### Psychothérapie motivationnelle :

On utilise dans ce cas les stades de motivation de Prochaska qui permettent de déterminer la situation du patient vis-à-vis de sa dépendance [4][19]. Chaque stade correspondra à une réponse différente le but est de conduire le patient au changement.

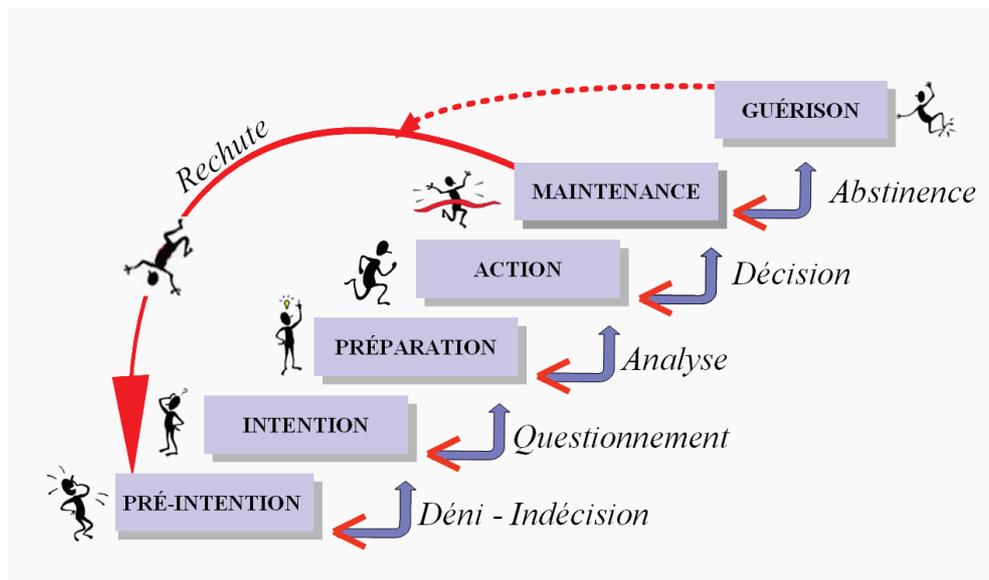
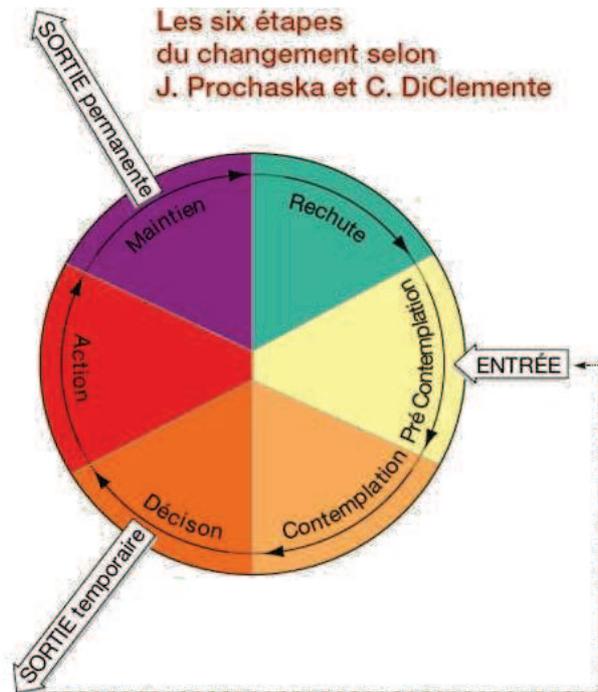


Figure 15 : Les stades de changement, de motivation selon J. Prochaska et C. Diclemente



**Figure 16 : Les stades de changement, de motivation selon J. Prochaska et C. Diclemente**

- Stade initial de pré-contemplation : La personne n'envisage pas d'interrompre sa consommation alcoolique, elle est dans le déni, dans la méconnaissance. Un conseil minimal sera possible : aborder le problème, donner des informations.
- Stade de contemplation : Le sevrage est envisagé mais sans vraiment d'engagement. La personne est indécise, elle envisage le changement mais plus tard. Des conseils personnalisés peuvent être donnés en faisant le bilan des consommations, un entretien motivationnel, une balance décisionnelle.
- Stade de préparation : C'est le stade de la prise de décision où le patient envisage la possibilité de sevrage dans un temps donné. Il faut prendre un rendez-vous avec un praticien pour mettre en place le sevrage, planifier les objectifs.
- Stade d'action : Le patient arrête ou diminue sa consommation en milieu hospitalier ou en ambulatoire. L'encouragement est nécessaire au cours de cette étape.
- Stade de maintien : C'est la prévention de la rechute, le maintien de l'abstinence. La valorisation de la personne est importante.
- La rechute : Elle est fréquente et fait partie du processus de changement, c'est une étape. Il faut en rechercher les raisons, le contexte. Le stade de pré-contemplation est dépassé et un nouveau sevrage peut être entrepris rapidement.
- La guérison : le changement est intégré dans le mode de vie du patient.

Le soutien à long terme va viser à encourager et favoriser la réinsertion sociale, professionnelle et familiale.

### Psychothérapies comportementale et cognitive :

Certaines situations peuvent déclencher un désir irrésistible d'alcool : c'est ce qu'on appelle le conditionnement [19]. La psychothérapie comportementale va aider à lutter contre ce type de stimulations en apprenant aux patients à résister à ces situations qui entraînent une envie de boire : il faut une modification du mode de vie et un changement du comportement lors des situations à risque afin d'éviter les rechutes.

La psychothérapie cognitive va lutter contre les fausses croyances présentes chez les alcooliques comme le fait de penser qu'ils peuvent maîtriser leur consommation si elle est modérée ou que la moindre prise d'alcool est considérée comme une rechute.

Ces thérapies seraient surtout efficaces chez les patients avec une alcoolodépendance peu sévère [21].

### Psychothérapie d'inspiration analytique :

Elle repose sur un travail d'introspection et n'est pas forcément facile à mettre en place chez des personnes alcoolodépendantes [19][21].

## **1.4 Baclofène et alcoolisme :**

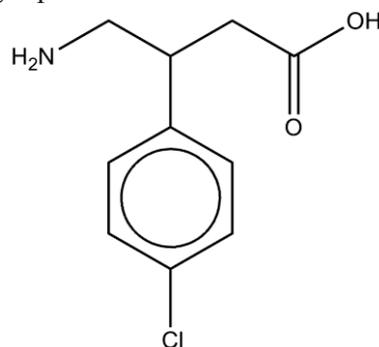
*Compte-tenu des résultats assez décevants de l'arsenal existant dans le traitement de l'alcoolodépendance, d'anciennes molécules sont testées dans cette indication sans résultats probants. Le baclofène ouvre peut-être de nouvelles perspectives.*

### **1.4.1 Baclofène :**

Le baclofène est un myorelaxant d'action central commercialisé depuis 1974 [7][22]. Le nom de la spécialité est Lioréal®. Il est inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses.

Il existe un seul dosage de 10 milligrammes sous forme de comprimés sécables.

Il s'agit d'un analogue de l'acide gaba-aminobutyrique (GABA<sub>B</sub>) qui possède une action antispastique avec point d'impact médullaire et une action antinociceptive. Cette molécule aurait également un effet anxiolytique.



**Figure 17 : structure du baclofène**

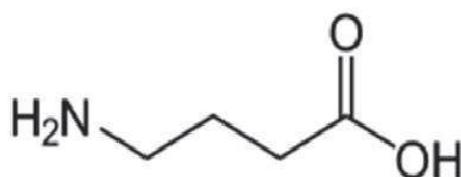


Figure 18 : Structure du GABA

#### **1.4.1.1 Indications**

Trois indications thérapeutiques figurent dans l'AMM actuelle [28] : les contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires et d'origine cérébrale. Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique [29].

#### **1.4.1.2 Les posologies**

Elles doivent être instaurées de façon progressive en fonction de l'efficacité et de la tolérance [28]. Chez l'adulte, la dose initiale est de cinq milligrammes trois fois par jour. Une augmentation de cinq milligrammes trois fois par jour est ensuite possible tous les trois jours jusqu'à obtenir une dose journalière de 30 à 75 milligrammes en trois prises. Des doses journalières de 100 à 120 milligrammes peuvent être obtenues à l'hôpital.

Les comprimés doivent être pris au cours du repas.

Si la spasticité n'est pas bien contrôlée à la dose maximale, les neurologues peuvent utiliser la voie intrathécale qui peut être à l'origine de complications sévères notamment infectieuses [30]. Des neurologues ont donc évalué la tolérance du baclofène à hautes doses par voie orale (200 mg/jour et au delà) [31]. Son profil de sécurité semble acceptable et à la dose de 200 mg/jour la toxicité par surdosage paraît peu probable [32].

L'arrêt du traitement devra également être progressif : un arrêt brutal pouvant entraîner des effets de type : hallucinations, convulsions, voire état de mal épileptique.

#### **1.4.1.3 Contre-indications et précautions d'emploi**

Elles sont peu nombreuses [7][28]:

- L'hypersensibilité au produit ou au gluten (en raison de la présence d'amidon de blé).
- Les enfants de moins de six ans car la forme pharmaceutique est inadaptée
- La grossesse qui est une contre-indication relative

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez :

- Les insuffisants rénaux ou hépatiques

- Les personnes ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de dépression, d'insuffisance respiratoire, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance cérébro-vasculaire
- Les patients épileptiques chez qui des crises comitiales peuvent survenir.
- Les patients souffrants d'hypertonie sphinctérienne préexistante en raison du risque de rétention aiguë d'urine.
- Les patients ayant des antécédents de dysautonomie.
- Les patients souffrant d'affections hépatiques ou de diabète chez qui un contrôle régulier des transaminases, des phosphatases alcalines et de la glycémie est nécessaire.

#### **1.4.1.4 Interactions médicamenteuses**

On dénombre deux associations faisant l'objet de précaution d'emploi [28]: avec les antihypertenseurs et les bêtabloquants en raison du risque de majoration de l'effet antihypertenseur.

Il y a également des associations à prendre en compte : avec les antidépresseurs imipraminiques, en raison du risque d'augmentation d'hypotonie musculaire, et avec dépresseurs du système nerveux central en raison de la majoration de la dépression centrale.

#### **1.4.1.5 Les effets indésirables**

Ils surviennent souvent en début du traitement si l'augmentation de la posologie est trop rapide ou si les doses utilisées sont trop importantes [28]. Ceux-ci disparaissent le plus souvent en diminuant la posologie. Ils peuvent être plus importants chez les personnes âgées, les personnes ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux [29]. Certains de ces effets sont retrouvés très fréquemment [7][28] : les affections du système nerveux comme la somnolence, la sédation, l'asthénie et les affections gastro-intestinales comme les nausées.

D'autres effets indésirables retrouvés fréquemment peuvent également être notés :

- Les affections du système nerveux : dépression respiratoire, hallucination, ataxie, confusions, vertiges, céphalées, insomnies, tremblements, sécheresse buccale, état euphorique.
- Les affections oculaires : troubles de l'accommodation
- Les affections vasculaires : hypotension
- Les affections gastro-intestinales : vomissement, constipation, diarrhées
- Les affections de la peau : hyperhydrose, éruptions cutanées
- Les affections du rein et des voies urinaires : aggravation d'une dysurie préexistante.

En cas de surdosage, des troubles de la conscience peuvent apparaître allant parfois jusqu'au coma associé à une hypotonie musculaire pouvant atteindre les muscles respiratoires. Il n'existe pas d'antidote et la prise en charge doit se faire en milieu hospitalier.

#### 1.4.1.6 Propriétés pharmacocinétiques

Quelques éléments sont importants à noter sur cette molécule [28]:

- Son absorption rapide et complète dans le tractus digestif.
- Sa demi-vie plasmatique de 3 à 4 heures.
- Son élimination principalement sous forme inchangée et par voie rénale.
- Sa faible métabolisation par le foie ce qui le rend intéressant en cas d'utilisation chez le patient cirrhotique.

#### 1.4.2 Olivier Ameisen :

La publication du livre d'Olivier Ameisen « Le dernier verre » sorti en novembre 2008 a relancé le débat sur l'utilisation du baclofène dans la dépendance alcoolique. En effet, ce livre autobiographique a été vendu en nombreux exemplaires en quelques mois et a entraîné des questions de la part des personnes souffrant d'alcoolisme ou de leurs familles puisque cette molécule est présentée comme une solution « miracle ». En couverture Olivier Ameisen déclare : « alors que j'avais sombré dans l'alcool, un médicament m'a libéré de l'envie compulsive de boire...Ce livre raconte ma maladie et ma guérison » [33]. L'auteur explique qu'il est : « le premier malade souffrant d'un alcoolisme très sévère qui soit devenu complètement indifférent à cette drogue, et ce après seulement quelques semaines de traitement ». Ce livre explique son parcours en tant qu'alcoolique et sa « guérison »

Olivier Ameisen est un cardiologue français ayant suivi ses études à la faculté de médecine de Paris. Il est ensuite parti exercer aux Etats-Unis [33].

En 2004, à 50 ans, il souffrait d'alcool-dépendance associé à un trouble anxieux comorbides d'après le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [34].

Depuis 1997, il avait enchaîné les hospitalisations, les cures de désintoxication, les traitements : disulfiram (500 mg/jour) puis successivement naltrexone (50 mg/j), acamprostate (2 g/j), baclofène (180 mg/j) avec une durée de traitement de 12 à 18 mois pour chaque molécule et enfin topiramate (300 mg/j) pendant 3 mois. A la dose de 180 mg par jour, le baclofène en agissant sur l'anxiété avait amélioré nettement son bien être général et personnel mais il n'avait pas supprimé la sollicitation et le craving pour l'alcool. La naltrexone et l'acamprostate n'avaient pas d'effet sur le « craving ». Ces traitements pharmacologiques étaient associés à des thérapies cognito-comportementales et à des réunions des alcooliques anonymes. Par ailleurs, l'anxiété était réfractaire à la buspirone, au valproate et à la carbamazépine. Le topiramate n'avait pas d'effet sur la réduction de l'anxiété entraînant une rechute sévère en 2003.

Le 9 janvier 2004 (le premier jour d'abstinence suite à sa rechute), Olivier Ameisen a commencé une monothérapie à base de baclofène par voie orale. En effet, il a constaté dans la littérature, des résultats positifs chez des animaux grâce à cette molécule utilisée à haute dose. De plus, des neurologues utilisent des doses orales élevées de baclofène (dix fois les doses utilisées dans la dépendance alcoolique) afin d'éviter les thérapies invasives sans qu'il y ait

des problèmes. Il s'est donc auto-prescrit cette molécule en commençant à la dose de 30 mg/jour (10 mg trois fois par jour) en ajoutant 20 mg/jour tous les trois jours jusqu'à la dose quotidienne de 270 mg.

Depuis le 9 janvier 2004, il est abstinente à l'alcool : le premier jour, l'anxiété et la tension musculaire étaient réduites et le sommeil plus calme. Les doses supplémentaires en cas de forte sollicitation entraînaient un état de relaxation profonde dans l'heure, suivi d'une somnolence. A partir du 15<sup>ème</sup> jour, il ne faisait plus de rêve d'alcool et au 37<sup>ème</sup> jour (à 270 mg/jour), le craving et l'envie d'alcool avaient disparu pour la première fois depuis le début de sa maladie. L'auteur explique que même au restaurant avec ses amis, il était indifférent aux personnes qui buvaient. L'effet indésirable principal, la somnolence, l'a contraint à diminuer la posologie pour obtenir une dose stable au 63<sup>ème</sup> jour de 120 mg/jour (avec une augmentation de 40 mg dans les situations de stress). La somnolence a disparu, il n'a pas eu de faiblesse musculaire ni d'autres effets indésirables. De plus les tests sanguins étaient normaux (paramètres hématologiques, biochimiques incluant les enzymes hépatiques).

La dose qui a donc permis la suppression du craving et des autres symptômes de l'alcoolodépendance était de 270 mg par jour soit neuf fois la dose utilisée dans les études cliniques d'alcoolodépendance. La dose permettant le maintien de cette abstinence est bien inférieure (120 mg/j) et permet de prévenir la réapparition du craving et de contrôler l'anxiété. L'anxiété est une comorbidité associée à l'alcoolodépendance et d'après la littérature le baclofène est l'un des seuls agents capable de supprimer le craving et à avoir une action sur l'anxiété [35]. C'est grâce à cette action que l'on pourrait réduire le risque de rechute et améliorer le pronostic de cette maladie.

L'abstinence est devenue naturelle et l'auteur « ne planifie plus sa vie autour de l'alcool ». Des projets personnels et professionnels ont pu être entrepris sans appréhender une rechute. Le médecin affirme « depuis, je vis un conte de fée : plus d'attaques de panique et surtout une indifférence totale à l'alcool » [33]. Le baclofène l'a rendu « complètement indifférent à l'alcool » et ce « sans le moindre effort » [30].

*Après la publication de ce livre, les médias se sont emparés du sujet et cette molécule utilisée dans la dépendance alcoolique se retrouve sous le feu des projecteurs.*

### **1.4.3 Place du baclofène dans les médias**

Le baclofène est soumis depuis quelques années à une intense médiatisation.

C'est dans TOP SANTE, en 2005, qu'est paru le premier article français consacré au Professeur Olivier Ameisen.

La popularité de cette molécule a explosé en 2008 avec la publication du livre « Le dernier Verre » d'Olivier Ameisen.

A partir de là, la machine est lancée, le baclofène est propulsé sur le devant de la scène, de nombreux articles sont publiés dans des journaux divers et variés (Le Monde, Le Parisien, Le Figaro, Le Point...), des émissions télévisées lui sont même consacrées.

Il existe de nombreux forum Internet ainsi que des associations telles que *Aubes* (association des usagers du baclofène et sympathisants).

Nous pouvons citer quelques uns de ces articles les plus récents.

Le magazine TOP SANTE, en août 2011 raconte qu'un Hollandais récemment guéri par le baclofène vient d'offrir 500 000 euros à l'université d'Amsterdam afin de réaliser un essai clinique [36].

Selon le Parisien en juillet 2011, « le baclofène (...) pourrait bien être le médicament miracle qu'attendent des millions d'alcooliques » [37]. On peut également lire le témoignage d'une patiente : pour elle tout change quand elle lit le livre du Pr Ameisen. Elle se procure le baclofène en Espagne sans ordonnance et le teste, « cela fait 3 ans qu'elle est sobre sans aucun effets secondaires ».

On peut lire « Ce médicament miracle permet de prévenir la rechute chez les personnes dépendantes » dans Le Figaro du 25 mai 2011[38].

Le magazine Science et Avenir, en mars 2011, consacre un article entier dans lequel on retrouve plusieurs témoignages de patients, « Je me considère comme guéri sous traitement » [39]. Plusieurs médecins sont interrogés comme le Dr Bernard Joussaume, le Pr Bernard Granger et le Dr Philippe Jaury. Le baclofène serait également efficace dans d'autres addictions « La maladie dont je souffrais n'étais pas l'addiction mais cet autre chose que le baclofène a guéri ».

Précédemment, en février, Paris Match écrit « Le baclofène, la molécule qui guérit l'alcoolisme ? », on peut lire les interviews d'acteurs importants tel que le Pr Ameisen et le Pr Lejoyeux (président de la SFA) [40].

Enfin, le magazine TOP SANTE en 2010, pose la question « Contre l'alcoolisme qu'attend-on pour autoriser le baclofène ? »[41].

Cette question est bien celle que de nombreux médecins et patients se posent, cependant de nombreux points font encore débat.

***Suite à cette importante médiatisation, les autorités de santé ont donné leur point de vue sur cette utilisation du baclofène.***

#### ***1.4.4 Baclofène et les autorités de santé***

Les patients, soutenus par leurs médecins, ne comprennent pas pourquoi les autorités sanitaires ne s'intéressent pas davantage à ce médicament.

#### **1.4.4.1 La Société Française d'Alcoologie**

Dans un communiqué datant de 2008, la SFA semble rester sur ses gardes [42]. Avant de prescrire le baclofène en dehors des indications reconnues par l'AMM et à des doses bien supérieures, il est nécessaire de démontrer son efficacité et son innocuité. La SFA incite donc à la prudence dans l'emploi en addictologie du baclofène.

Les garanties de la bonne tolérance ne sont pas encore totales à ces doses, puisqu'aucun essai clinique suffisamment rigoureux n'a jusqu'à ce jour été publié.

De plus, ils écrivent « nous souhaiterions que les médias n'entretiennent pas l'illusion qu'un traitement médicamenteux, si actif fût-il, puisse constituer une réponse globale à un trouble dont les composantes sociales, psychologiques, biologiques sont intriquées» [42].

Cependant, la position de la SFA semble avoir évolué depuis 2008 sur ce sujet.

On apprend dans un communiqué de novembre 2010, que la SFA veut apporter sa contribution au débat, elle a créé un groupe de travail pour faire le point sur ce sujet [43].

Elle admet que « la tolérance est globalement assez bonne » mais souhaite que des études contrôlées de qualité scientifique incontestable soient lancées rapidement permettant de préciser l'efficacité, la tolérance, la posologie efficace du baclofène.

#### **1.4.4.2 L'AFSSAPS**

Dans un rapport datant de Juin 2011, l'AFSSAPS parle de l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance [44]. Elle souhaite attirer l'attention sur certains points :

- 1) « Le bénéfice du baclofène dans l'alcool-dépendance n'est pas démontré à ce jour »

Des études ont été réalisées mais elles ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du baclofène (trop courte durée, peu de patients...). L'AFSSAPS rappelle l'existence de médicaments autorisés pour cette indication.

- 2) « Les données de sécurité d'emploi dans l'alcool-dépendance sont limitées »

Dans le cadre de l'alcool-dépendance, le baclofène est utilisé à des doses bien plus élevées que celles utilisées habituellement, il existe donc peu de données concernant les effets indésirables à ces doses.

L'AFSSAPS rappelle aux professionnels de santé leur rôle de pharmacovigilance, elle a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance en mars 2011.

- 3) « Il est nécessaire de disposer d'une étude clinique bien conduite »

Comme la SFA, l'AFSSAPS souhaite qu'une étude de qualité scientifique incontestable soit réalisée.

Les mentalités semblent changer pas à pas, en attendant le baclofène ne dispose pas d'AMM dans l'alcool-dépendance. S'il y a prescription, ce sera donc hors AMM.

Le Lioresal® est commercialisé par le laboratoire Novartis Pharma, il est vendu comme générique par le laboratoire Winthrop. Ni l'un, ni l'autre de ces laboratoires ne

souhaitent financer les études du baclofène pour l'indication de l'alcoolodépendance. C'est un problème d'argent : la mise en place d'études et la demande d'AMM pour cette indication coûteraient trop cher.

Selon le Pr Ameisen « le vrai problème du baclofène, c'est qu'un générique qui ne coûte rien, ne rapporte rien à personne » [37].

Deux PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) sur le baclofène dans l'alcoolodépendance ont été mis en œuvre :

- Le premier, prévu en 2009, n'a pas débuté. Il s'agit d'un essai multicentrique, comparatif, randomisé en double insu, soutenu par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) sous la coordination du professeur Detilleux de l'hôpital Cochin. Il vise à évaluer l'efficacité du baclofène versus placebo dans le maintien de l'abstinence à la posologie de 90 mg/jour. Les patients alcoolodépendants doivent être inclus après sevrage en milieu hospitalier et recevoir une prise en charge non médicamenteuse de renforcement motivationnel et de psychothérapie de soutien. La posologie relativement faible a beaucoup été critiquée.
- Le second, de 2011, devrait débuter en décembre ou en janvier prochain. Il s'agit d'une étude prospective nationale, soutenu par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) sous la coordination du professeur Jaury de l'université Paris Descartes. Il s'intitule « traitement de l'alcoolisme : un essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double insu pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo ». Environ cinquante médecins généralistes de neuf régions de la France sont inclus permettant d'obtenir 152 patients dans chaque branche suivis pendant un an. L'étude devrait durer deux ans et a pour but de montrer l'efficacité du baclofène versus placebo en prenant comme critère de jugement principal une consommation d'alcool nulle ou normale selon les critères de l'OMS. La posologie optimale, la tolérance du baclofène et la caractérisation des patients « répondeurs » doivent également être évaluées. Les doses doivent être augmentées par paliers en fonction de l'efficacité et de la tolérance du baclofène.

#### **1.4.5 Prescription hors AMM :**

Toute prescription qui ne correspond pas à l'indication reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'AMM est dite hors AMM.

La prescription hors AMM est légale mais engage la responsabilité du médecin prescripteur. Il doit, si besoin, pouvoir prouver avoir respecté les données déjà existantes, ainsi que s'assurer de l'information éclairée du patient concernant les risques. Cependant, si sous prétexte qu'un médicament n'a pas l'AMM, le médecin ne le prescrit pas à son patient alors qu'il aurait pu améliorer son état de santé, sa responsabilité pourrait également être recherchée.

En effet, L'article 8 du Code de la santé publique sur la liberté de prescription précise « le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la

circonstance (...) Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles » [45].

Selon l'article L162-4 du Code de la Sécurité Sociale, lorsque le médecin prescrit un médicament en dehors des indications thérapeutiques remboursables (hors AMM) cela implique le non-remboursement, l'ordonnance doit donc comporter à côté du nom de la spécialité la mention « NR » ou « Hors indications remboursables » [46].

Devant cette responsabilité (absence d'AMM et doses actives élevées de baclofène dans l'alcoolodépendance), certains médecins ne souhaitent pas s'engager seul dans cette prescription.

Une solution leur est offerte [47]. Afin de palier à ce problème, on assiste à la création d'un dispositif spécialisé : la CAMTEA (Consultations d'Avis Multidisciplinaires pour Traitements d'Exception en Addictologie) au Centre Hospitalier de Lille qui permettra de gérer la prescription et la surveillance de traitements addictologiques hors AMM.

Elle a pour mission de prescrire (suite à une décision collégiale), d'informer au mieux les patients, de surveiller l'efficacité du traitement ainsi que les effets indésirables.

Le baclofène est considéré « comme un traitement anti-craving parmi d'autres, dont l'efficacité précise reste à définir, mais qu'il est légitime de pouvoir proposer aux patients lorsque l'acomprostate et la naltrexone ont été inefficaces. [47]»

Prescrire hors AMM n'est donc pas sans conséquences. La loi l'autorise ; cependant il faut des garanties, se fonder sur toutes les données acquises.

La prescription hors AMM impose 2 contraintes en plus : la justification de cette prescription et une surveillance accrue du patient (effets indésirables, ...). On peut donc comprendre que cela ne soit pas facile pour les médecins de ville d'où la création de la CAMTEA.

Aujourd'hui, les médecins qui acceptent de prescrire le font à leurs risques et périls hors AMM.

Les patients ne trouvant pas de prescripteurs se tournent vers internet, ils n'ont aucun suivi thérapeutique et sont confrontés aux risques de contrefaçons.

***Afin de comprendre sur quels critères repose tout ce débat, il est primordial de s'intéresser aux données portant sur le baclofène utilisé dans la dépendance alcoolique trouvées dans la littérature scientifique.***

#### **1.4.6 Données chez l'animal:**

##### **1.4.6.1 Utilisation du baclofène pendant la phase de sevrage**

Une première étude préclinique cherche à évaluer les effets de 3 molécules : l'alcool, le phénobarbital et le baclofène chez 4 singes rhésus sur le syndrome de sevrage [48]. Les

singes rhésus sont rendus dépendants à l'alcool (administration chronique toutes les 8h d'alcool, durant 16 jours, suivi d'un arrêt brutal) afin d'observer les manifestations du syndrome de sevrage : convulsions, tremblements, vomissements...(les tremblements sont pris comme indicateur du phénomène de sevrage). La dépendance est ensuite réinstallée afin de tester les 3 molécules. L'éthanol et le phenobarbital semblent supprimer les signes du sevrage de manière dose-dépendante alors que le baclofène serait inefficace. De plus, la propriété sédatrice induite par ces produits est également enregistrée.

Dans une deuxième étude, on cherche à déterminer le rôle du récepteur GABA<sub>B</sub> ainsi que l'effet du baclofène sur le syndrome de sevrage [49]. Des souris sont rendues dépendantes à l'alcool : elles montrent des tremblements et une raideur de la queue dès que la consommation cesse. Le diazepam semble atténuer ces deux phénomènes alors que le baclofène lui ne semble montrer aucun effet. Cependant des convulsions apparaîtraient sous baclofène chez les souris sevrées.

D'autres études sont en faveur d'une efficacité du baclofène sur la diminution des symptômes de sevrage tel que l'anxiété chez des rats rendus alcool-dépendants.

Dans une première étude, on rend des rats alcool-dépendants puis on effectue un sevrage après 5 semaines [50]. On étudie alors les effets du baclofène et de la nitrendipine (un inhibiteur calcique) sur différents symptômes (l'anxiété, les tremblements, l'agressivité). Le baclofène semble avoir une action sur ces 3 symptômes.

Dans une deuxième étude de la même équipe, les rats sont rendus alcool-dépendants puis sevrés [51]. Des injections intra-péritonéales de nitrendipine, chlordiazepoxide (une benzodiazépine), flumazenil (un antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines) et baclofène sont réalisés après sevrage. L'étude porte sur l'anxiété induite par le sevrage détectée notamment par des tremblements. Toutes les molécules sauf la nitrendipine paraissent efficaces.

D'autres études plus récentes semblent confirmer ces dernières données.

Au vu des résultats contradictoires des études existantes concernant l'efficacité du baclofène sur le syndrome de sevrage à l'alcool, l'équipe de G Colombo réalise une étude en 2000 [52]. Cette étude comprend deux expériences distinctes.

La première expérience teste la capacité du baclofène à réduire l'intensité du syndrome de sevrage chez des rats rendus dépendants. La seconde évalue l'effet du baclofène sur la consommation volontaire d'alcool chez des rats dépendants.

### Expérience 1

Rats mâles Wistar



Les rats sont **rendus dépendants** :  
Administration 4fois/jour par gavage d'alcool pendant 6 jours consécutifs.



Séparation **en 4 groupes** de 8 sujets chacun auxquels on injecte une dose de baclofène:  
1 groupe à **0mg/kg**, 1 à **10mg/kg**, 1 à **20mg/kg** et le dernier à **40mg/kg**.



Les symptômes de sevrage sont évalués chez chaque rat grâce à **11 critères** auxquels seront associés un **score** (0à3).  
Exemple : activité générale, convulsions, tremblements, raideur de la queue...



- Le Baclofène diminue l'intensité des symptômes de sevrage de manière dose-dépendante dans les 3 groupes à 10,20 et 40 mg/kg.
- La dose la plus haute (40) induit une forte sédation et relaxation musculaire.
- La dose de 20mg/kg ne montre pas ces effets.
- Les deux doses les plus hautes (20 et 40) sont celles qui diminuent le plus les signes du sevrage.

### Expérience 2

Rats mâles SP de 6 mois



Les rats sont **rendus dépendants** : Ils ont le choix entre **deux bouteilles** : 1 **d'alcool** et une **d'eau du robinet**. Elles sont remplacées tous les jours et les positions sont interchangées afin d'éviter le développement d'1 position préférée.

Les consommations d'alcool et d'eau sont enregistrées chaque jour



( les rats continuent à avoir accès à l'alcool et à l'eau pour toute l'expérience)



Séparation des rats en **4 groupes**. Administration de baclofène une fois /jour pendant 14 jours consécutifs aux doses : **0, 2,5 , 5 et 10mg/kg**.

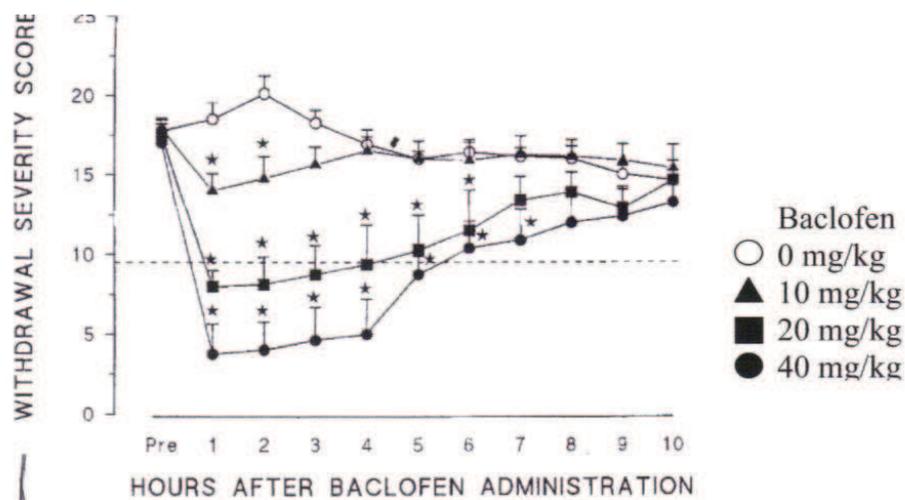


**Enregistrement des quantités d'eau, d'alcool**, de nourriture consommées sous ces différentes doses de baclofène.



- L'**administration répétée quotidienne de baclofène diminue la consommation volontaire d'alcool chez les rats de manière dose-dépendante.**
- Il y a une **augmentation de la consommation d'eau simultanément (compensant la diminution de consommation d'alcool)**

*Les 11 critères constituant le score dans l'expérience 1 sont : activité générale, secousses, contracture, tremblement de la tête, posture, convulsions, tremblements généralisés, raideur de la queue, tremblements de la queue, rigidité des muscles, couinement.*



**Figure 19 : Score représentant l'intensité du syndrome de sevrage en fonction de la dose de baclofène administrée chez des rats rendus dépendants [52].**

Au vu des données déjà connues, ces résultats impliquent que le récepteur GABA<sub>B</sub> aurait un rôle dans la survenue des signes de sevrage à l'alcool ainsi que dans les circuits neuronaux des propriétés renforçantes de l'alcool.

Une étude sur des rats datant de 2007 évalue l'intérêt d'un prétraitement avec des molécules considérées comme importantes dans le traitement des rechutes chez les patients alcooliques (diazepam, flumazenil et le baclofène). Elle cherche à évaluer leurs effets sur la prévention de l'anxiété due au sevrage [53]. L'anxiété est évaluée 5 heures après arrêt de l'alcool ou après 3 jours d'abstinence. Le baclofène aux doses de 1,25 ; 2,5 et 5mg/kg semble atténuer la réduction des interactions sociales causée par le sevrage.

Tableau 4 : Résumé des principales études sur le baclofène utilisé pendant la phase de sevrage alcoolique chez l'animal

Etudes	Animal (et nombre)	Molécules testées	Critères d'évaluation (indicateur d'efficacité)	Résultats	Conclusion
Tarika JS et al. The effect of ethanol, Phenobarbital and baclofen on ethanol withdrawal in the rhesus monkey. 1980 [48]	4 Singes rhésus	- « éthanol » - phenobarbital - baclofène	Manifestations du syndrome de sevrage : <b>tremblements</b> , (convulsions et vomissements)	Ethanol et phenobarbital suppriment de façon dose-dépendante les symptômes de sevrage. Le baclofène ne montre pas d'action sur le sevrage (les tremblements) cependant il a un effet sédatif (différent de celui induit par les deux autres molécules)	Inefficacité du baclofène sur le syndrome de sevrage
Humeniuk RE et al. The effect of GABAB ligands on alcohol withdrawal in mice. 1994 [49]	Souris	- diazepam - baclofène	Tremblements et raideur de la queue	Le baclofène n'a aucun effet sur le syndrome de sevrage et semble induire des convulsions (dose-dépendant). Le diazepam atténue significativement les symptômes du sevrage.	Les récepteurs GABAB interviendraient et joueraient un rôle dans certains effets de l'alcool et le sevrage alcoolique. Inefficacité du baclofène + susceptible d'induire des convulsions au cours du sevrage
File SE et al. Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. 1991 [50]	Rats	-nitrendipine -baclofène	- anxiété - agressivité - tremblements	Le baclofène (1,25-2,5mg/kg) inverse ce phénomène d'anxiété sans avoir d'effet sédatif, pas la nitrendipine. Le baclofène diminue l'agressivité due au sevrage. Le baclofène (2,5mg/kg) réduit les tremblements, la nitrendipine (à 100mg/kg) également mais cette dose est sédativ → effet non spécifique.	La réponse anxieuse présente lors du sevrage serait due à une diminution de la fonction GABA (incluant les deux types de récepteurs A et B). Efficacité du baclofène sur la diminution des signes de sevrage.

Etudes	Animal (et nombre)	Molécules testées	Critères d'évaluation	Résultats	Conclusion
File SE et al. Effects of nitrendipine, chlordiazepoxide, flumazenil and baclofen on the increased anxiety resulting from alcohol. 1992 [51]	Rats	- nitrendipine - chlordiazepoxide - flumazenil - baclofène	-anxiété induite par le sevrage	Nitrendipine (25-100mg/kg) inefficace sur l'anxiété mais la plus haute dose diminue les tremblements. Chlordiazepoxide (10mg/kg), flumazenil (4mg/kg) et baclofène (1,25mg/kg) réduisent de manière significative la réaction d'anxiété induite par le sevrage.	Efficacité du baclofène pour lutter contre l'anxiété due au sevrage alcoolique.
Colombo G et al. Ability of Baclofen in reducing Alcohol Intake And withdrawal Severity: I- Preclinical Evidence. 2000 [52]	Rats males Wistar	Baclofène 0, 10, 20,40mg/kg	11 critères : tremblements, convulsions, activité générale, raideur de la queue....	<b>Symptômes du syndrome de sevrage :</b> - baclofène diminue les signes de sevrage - la dose la plus haute (40) induit sédation et relaxation musculaire mais pas à 20mg/kg. - les doses les plus hautes semblent les plus efficaces	Baclofène diminue l'intensité des signes de sevrage à la dose de 20mg/kg sans effet sédatif marqué (comme à 40mg/kg)
Knapp DJ et al. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. 2007 [53]	Rats males SP	Baclofène 0-2,5-5-10mg/kg	Consommation volontaire d'alcool et d'eau	<b>Consommation volontaire d'alcool :</b> -baclofène diminue la consommation volontaire d'alcool et augmente en compensation celle de l'eau.	Baclofène semble efficace pour diminuer la consommation volontaire d'alcool chez des rats dépendants.
	Rats	- baclofène - flumazenil - diazepam .....	-anxiété (dans les interactions sociales)	Baclofène (1,25, 2,5, 5 et 10mg/kg), flumazenil et diazepam bloquent la diminution des interactions sociales induites par le sevrage.	La baclofène semble bloquer la réduction des interactions sociales induites par la stress du sevrage. Les récepteurs GABA A et B semblent impliqués dans les phénomènes d'anxiété dus au sevrage alcoolique.

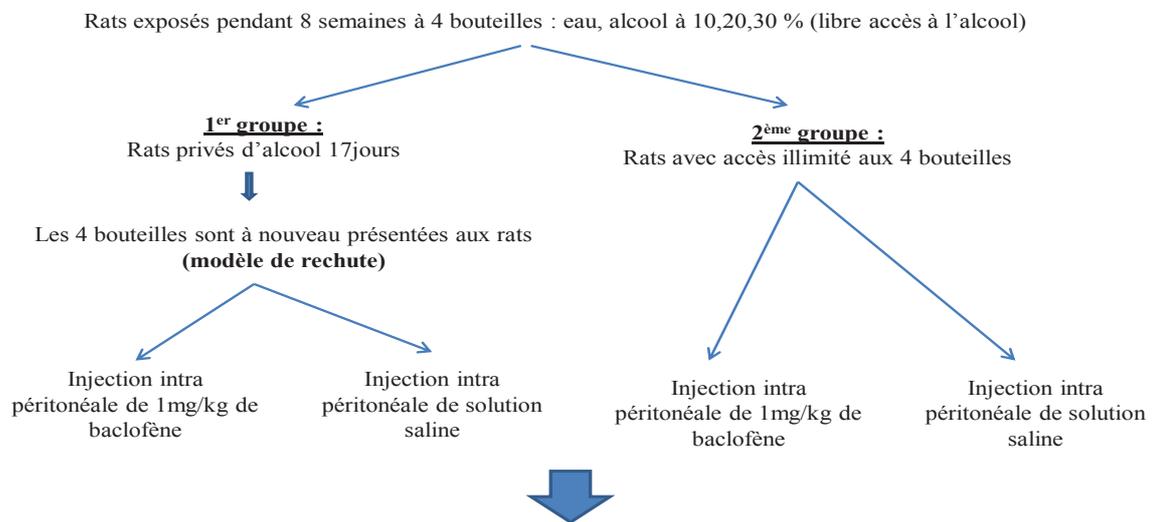
On peut donc voir qu'il y a des divergences dans les résultats de toutes ces études. L'intensité, la fréquence des symptômes de sevrage dépend d'un grand nombre de variables expérimentales telles que les espèces utilisées, les protocoles pour induire une alcoolodépendance....

Le baclofène pourrait constituer un nouvel agent thérapeutique dans le sevrage alcoolique.

### 1.4.6.2 Utilisation du baclofène en prévention des rechutes

Chez les rats rendus dépendants, plusieurs études ont montré que le baclofène diminuerait l'auto-administration d'alcool, changerait le comportement de consommation et limiterait de façon quantitative la consommation après le sevrage.

Cette première étude teste le baclofène sur l'effet de privation de l'alcool [54].



- La consommation totale d'alcool est plus importante chez les rats privés d'alcool recevant la solution saline que chez les rats non privés avec la solution saline.  
→ montre le développement d'un effet de privation
- Chez les rats privés d'alcool : le baclofène a réduit la consommation d'alcool (à peu près la même que celle des rats non privés avec solution saline) ainsi que le degré d'alcool consommé.

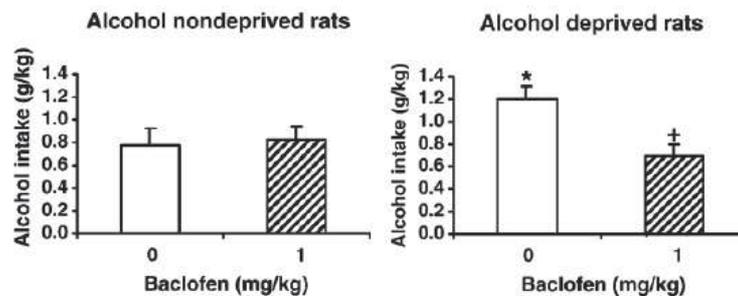


Figure 20 : Effet du baclofène versus solution saline sur la consommation totale d'alcool [54].

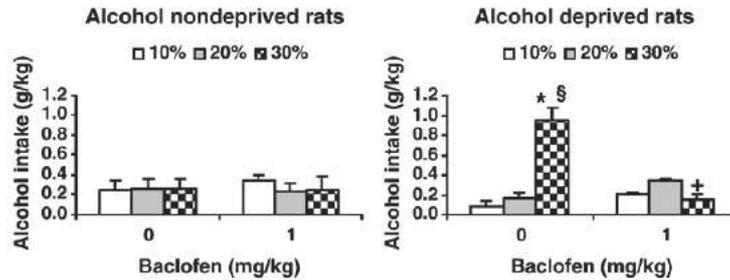


Figure 21 : Effet du baclofène versus solution saline sur le degré d'alcool consommée [54]

Il s'agit donc d'un modèle de rechute chez l'homme consistant à mesurer l'augmentation transitoire de la consommation d'alcool survenant après une période de privation. On remarque que l'administration de baclofène supprimerait les deux aspects de la privation (l'augmentation des quantités d'alcool consommé ainsi que la sélection d'alcool le plus concentré).

Une autre étude, de la même équipe, étudie l'effet du baclofène sur le comportement des rats rendus alcoolodépendants, c'est-à-dire sur leur volonté à consommer, plutôt que sur la consommation en elle-même, ainsi que sur leur réponse motrice [55]. Pour cela, les rats ont été formés pour appuyer sur un levier afin de recevoir de l'alcool (groupe 1) ou du saccharose (groupe 2). On leur injecte ensuite du baclofène à 0, 1, 2 ou 3mg/kg. Puis on regarde ce qui se passe : toutes les doses de baclofène produisent une diminution du nombre d'appuis (proportionnellement à la dose) pour obtenir de l'alcool ainsi que du saccharose, sans altérer l'activité motrice. Le baclofène n'a pas affecté le temps passé en mouvement des rats. Ces résultats ne semblent donc pas dus à des effets sédatifs du baclofène.

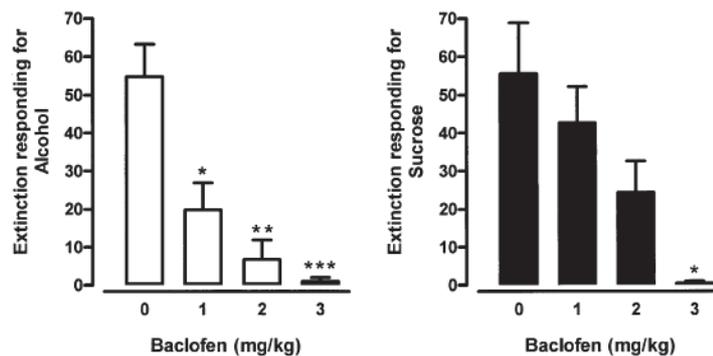


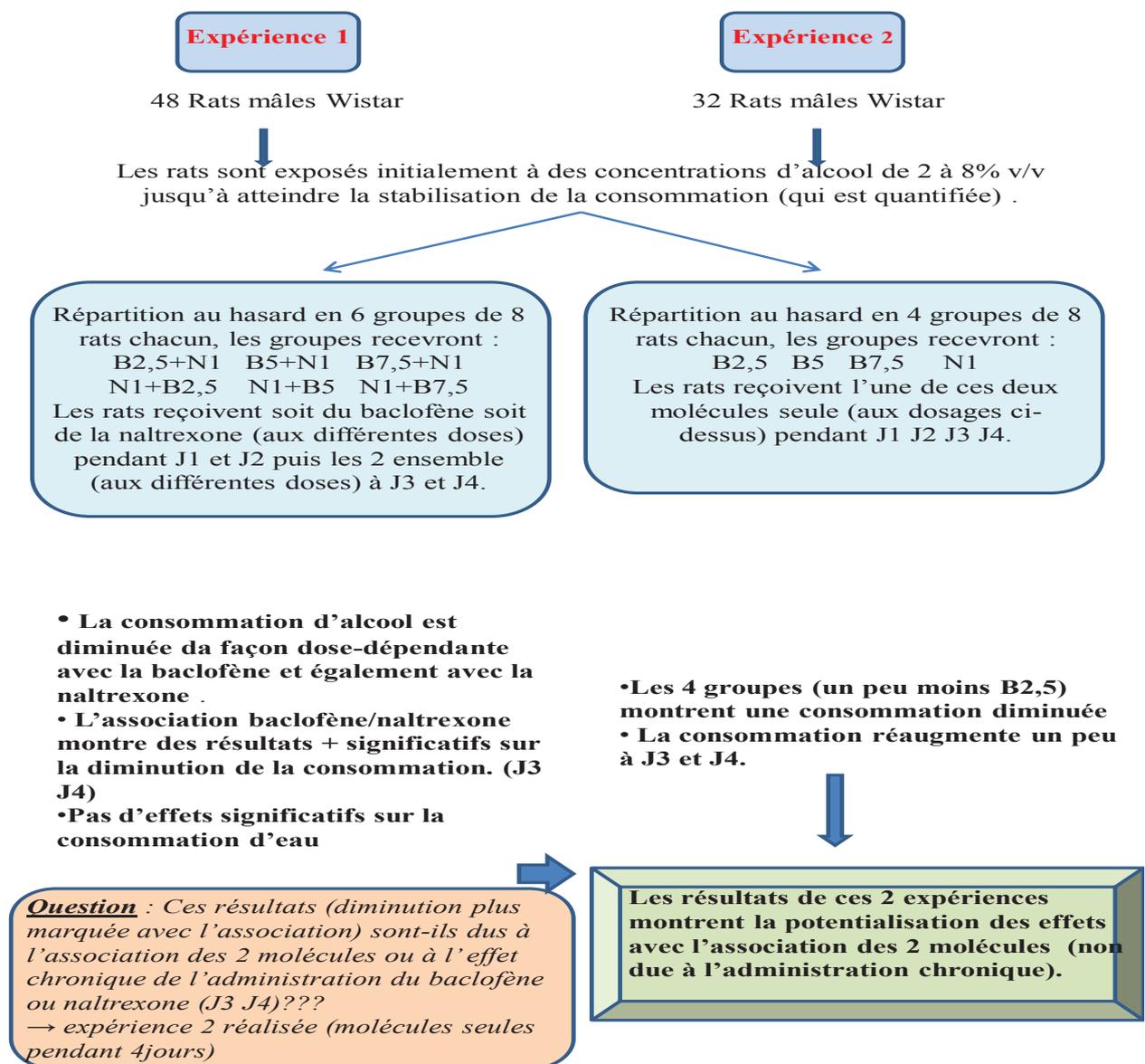
Figure 22 : Effet de différentes doses de baclofène sur la réponse à l'alcool et au saccharose (les réponses à l'alcool ou au saccharose sont définies par le nombre maximal d'appuis sur les leviers) [55].

Une autre étude teste également le baclofène sur sa capacité à moduler la réponse à l'alcool chez des rats rendus dépendants ainsi que sur des rats non dépendants à l'alcool [56]. Chez ce premier groupe de rats, la dépendance est induite par une longue exposition à une vapeur d'alcool (14heures/jour). Peu de temps après l'administration de baclofène à

différentes doses (0 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 mg/kg), on observe une diminution de l'auto-administration de l'alcool dans les deux groupes (dépendants ou non) mais avec des doses efficaces plus faibles chez les rats dépendants à l'alcool. La dose de baclofène requise pour diminuer significativement la consommation chez les animaux non dépendants est de 2mg/kg contre 1mg/kg chez les autres. Cela indique que les rats exposés à l'alcool ont une plus grande sensibilité au baclofène.

Ces études suggèrent que le récepteur GABA<sub>B</sub> pourrait être une cible pharmaco-thérapeutique potentielle dans le traitement de l'alcoolisme chronique.

Une étude cherche à évaluer l'effet du baclofène seul ou en association avec la naltrexone chez des rats rendus dépendants [57]. L'utilisation d'association de molécules pourrait permettre d'utiliser ces molécules à des doses plus faibles et donc d'en diminuer les effets indésirables. Cette étude comporte deux expériences distinctes.



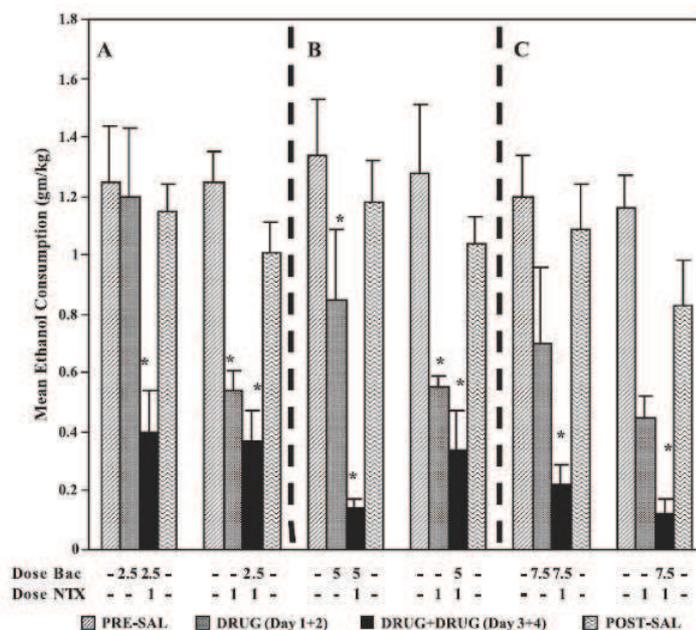


Figure 23 : Effets du baclofène (aux doses 2,5 ; 5 et 7,5 mg/Kg) et de la naltrexone (1mg/Kg) seuls ou en association sur la consommation moyenne d'alcool dans l'expérience 1 [57].

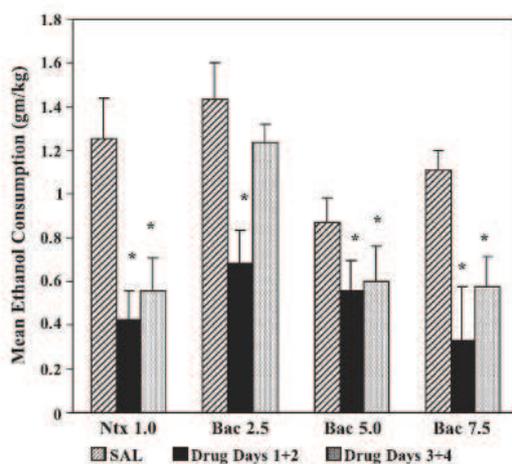


Figure 24 : Effets du baclofène (aux doses 2,5 ; 5 et 7,5 mg/Kg) ou de la naltrexone (1 mg/Kg) seuls sur la consommation moyenne d'alcool dans l'expérience 2 [57].

D'autres études tentent de prouver l'efficacité d'une activation du récepteur  $GABA_B$  par des modulateurs allostériques positifs comme celle de JH Liang en 2006 [58]. Etant donné que le baclofène (agoniste  $GABA_B$ ) semble diminuer la consommation d'alcool, il est supposé dans cette étude que le CGP7930 (modulateur allostérique du récepteur  $GABA_B$ ) pourrait avoir une action similaire mais avec des effets indésirables réduits.

24 rats mâles



Conditionnement : chambre de conditionnement connectée à un ordinateur (permettant d'enregistrer)  
Présence de leviers reliés à des réservoirs (un avec de l'eau, un autre avec de l'éthanol sucré).  
Chaque pression sur le levier délivre 100µl de liquide.

Réalisation de différentes sessions, en inversant la position des 2 réservoirs (afin de ne pas habituer les rats)

→ développement d'une préférence pour l'alcool (= installation d'une dépendance alcoolique).



Enregistrements : nombre de fois où les rats choisissent l'eau ou l'alcool (quantités totales d'eau et d'alcool consommées), les temps de pause des rats (temps de latence des activités), activité locomotrice



Administration des molécules 2h avant le placement dans les chambres.

1- les 2 premières semaines : 12 rats reçoivent baclofène à 2 ou 3mg/kg

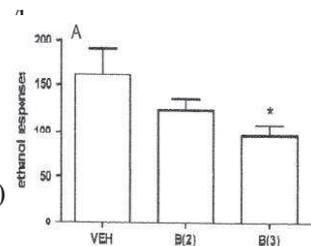
12 rats reçoivent CGP7930 à 10 ou 20mg/kg

2- 1 semaine sans rien

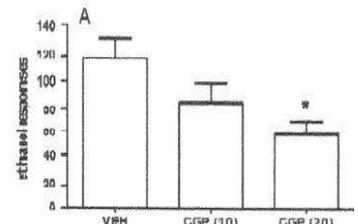
3- 1 semaine avec association des 2 : baclofène à 2mg/kg et CGP7930 à 10mg/kg



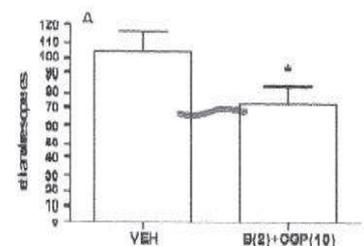
- Le baclofène diminue la consommation d'alcool de façon dose-dépendante (surtout à 3mg/kg) surtout dans les 10 premières minutes de la session.
- Pas d'effet sur la consommation d'eau.
- Ces doses ne modifient presque pas le niveau d'activité des rats (sauf à 4mg/kg)



- Le CGP7930 diminue la consommation d'alcool de façon dose-dépendante (surtout à 20mg/kg) surtout dans les 10 premières minutes de la session.
- Pas d'effet sur la consommation d'eau.
- La dose de 20mg/kg réduit notablement l'activité locomotrice des rats.



- L'association des 2 molécules diminue la consommation d'alcool plus que chaque molécule seule à la même dose.
- Pas d'effet sur la consommation d'eau.
- L'association montre une diminution encore moins grande de l'activité locomotrice des rats.



L'association d'un agoniste (le baclofène) du récepteur GABAB avec un modulateur allostérique positif (CGP7930) de ce même récepteur diminue la consommation volontaire d'alcool.

Le CGP7930 permettrait de renforcer l'affinité du baclofène aux récepteurs GABAB et donc d'en diminuer les posologies ce qui réduirait les effets indésirables.

**Tableau 5: Résumé des principales études sur le baclofène utilisé pendant la phase de maintien de l'abstinence chez l'animal**

Etudes	Animal (et nombre)	Molécules testées	Critères d'évaluation (indicateur d'efficacité)	Résultats	Conclusion
Colombo G et al. Baclofène-induced suppression of alcohol deprivation effect in sP rats exposed to different alcohol concentrations. 2006 [54]	31 rats divisés en 2 groupes - privés d'alcool - accès illimité à l'alcool	Baclofène	Quantité d'alcool consommée Degré d'alcool consommé	Consommation d'alcool plus importante chez les rats privés d'alcool recevant la solution saline que chez les rats non privés avec la solution saline. Chez les rats privés d'alcool : le baclofène a réduit la consommation d'alcool ainsi que le degré d'alcool consommé.	Le baclofène serait efficace dans la prévention des rechutes et dans la perte de contrôle due à l'alcool. Aucun effet sur le comportement alcoolique chez des rats non privés d'alcool.
Colombo G et al. Baclofène suppresses motivation to consume alcohol in rats. 2003 [55]	Rats divisés en 2 groupes : - levier donnant accès à l'alcool - levier donnant accès au saccharose	Baclofène	Nombre de pressions sur le levier	Baclofène diminue le comportement d'auto-administration d'alcool et de saccharose (surtout à 3mg/kg) de façon dose-dépendante. Pas d'altération de l'activité motrice	Le baclofène semble efficace pour réduire la réponse à l'effet renforçant de l'alcool sans modifier la réponse motrice. = diminue la motivation à consommer
Walker BM et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofène attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. 2007 [56]	Rats mâles Wistar - non dépendants - alcoolodépendants	Baclofène	Quantité consommée d'alcool	Baclofène diminue l'auto-administration d'alcool de manière dose-dépendante chez les rats dépendants ou non. Les doses de baclofène efficaces sont plus faibles chez les rats dépendants.	Baclofène semble efficace pour diminuer l'auto-administration d'alcool Efficacité accrue chez les animaux dépendants (sensibilité au baclofène supérieure)
Stromberg MF. The effect of baclofène alone and in combination with naltrexone on ethanol consumption in the rat. 2004 [57]	Rats mâles Wistar	-baclofène - naltrexone - association des 2	Quantité d'alcool consommée	Exp1 : Association des 2 montre une diminution plus significative de la consommation Exp 2 : Naltrexone et baclofène seuls diminuent la consommation mais ré augmentation de celle-ci à J3 J4.	Potentialisation des effets avec l'association.
J-H Liang et al. The GABA <sub>B</sub> receptor allosteric modulator CGP7930, like baclofène, reduces operant self-administration of ethanol in alcohol-preferring rats. 2006 [58]	Rats mâles	- baclofène -CGP7930 - association des 2	Quantité d'alcool consommée Activité motrice	-Baclofène et CGP7930 administrés séparément réduisent la consommation d'alcool - L'association des 2 réduit encore davantage cette consommation - pas d'effet sur la consommation de l'eau	Le modulateur allosterique positif (CGP7930) du récepteur GABA <sub>B</sub> semble potentialiser les effets du baclofène.

En conclusion, les données expérimentales sont en faveur d'un rôle important des récepteurs GABA dans la dépendance alcoolique. L'expérimentation animale montre que le baclofène (agoniste du récepteur GABA<sub>B</sub>) semble avoir des effets multiples sur le syndrome de sevrage, sur la prévention des rechutes ainsi que sur les propriétés renforçantes de l'alcool.

Il faut maintenant étudier les données cliniques pour confirmer ces effets chez l'homme.

#### 1.4.7 Données cliniques chez l'homme :

##### 1.4.7.1 Utilisation du baclofène pendant la phase de sevrage

Quatre études ont cherché à montrer une diminution du syndrome de sevrage d'alcool sous baclofène.

La première étude clinique ouverte montre que le baclofène supprime rapidement les symptômes sévères du sevrage [7][59]. Elle porte sur cinq patients alcoolodépendants présentant des signes de sevrage importants (scores CIWA-Ar supérieur à vingt). Peu de temps après l'administration de baclofène (à raison de 10 milligrammes toutes les huit heures), on observe une diminution du score de sevrage CIWA-Ar et une amélioration des symptômes de sevrage chez tous les patients. Ceci est particulièrement vrai pour les symptômes sévères comme l'anxiété et l'agitation.

On a ensuite cherché à comparer l'efficacité, la tolérance et la sécurité du baclofène par rapport au traitement standard à base de diazépam dans une étude randomisée en simple aveugle [60][7][59]. Parmi les 37 patients alcoolodépendants inclus dans l'étude, un groupe de 18 personnes a été traité par Baclofène et un groupe de 19 par Diazépam pendant dix jours. Les deux molécules ont permis une diminution significative du score de sevrage CIWA-Ar sans différences significatives entre les deux traitements.

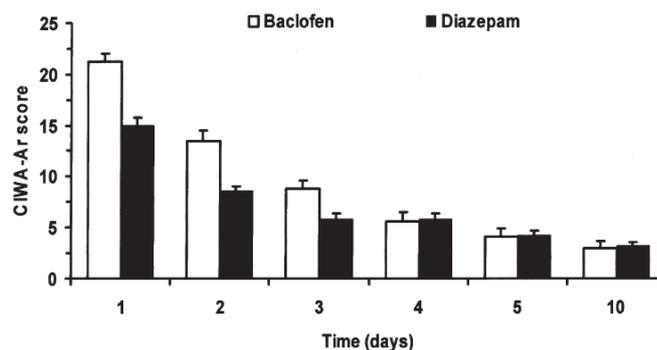


Figure 25 : Score de sevrage CIWA-Ar chez des patients traités pendant dix jours consécutifs par Baclofène ou Diazépam. La détermination du score est réalisée une fois par jour, aux jours 1,2, 3, 4, 5 et 10, immédiatement avant la première administration journalière des médicaments (le jour 1 représente le score de base) [60].

De plus, l'étude a évalué séparément l'effet de ces médicaments sur la transpiration, les tremblements, l'anxiété et l'agitation. Les deux ont permis une diminution des scores relatifs à

la transpiration, aux tremblements, à l'anxiété, de façon relativement similaire. L'agitation a également diminué mais de façon plus rapide avec le Diazépam qu'avec le Baclofène.

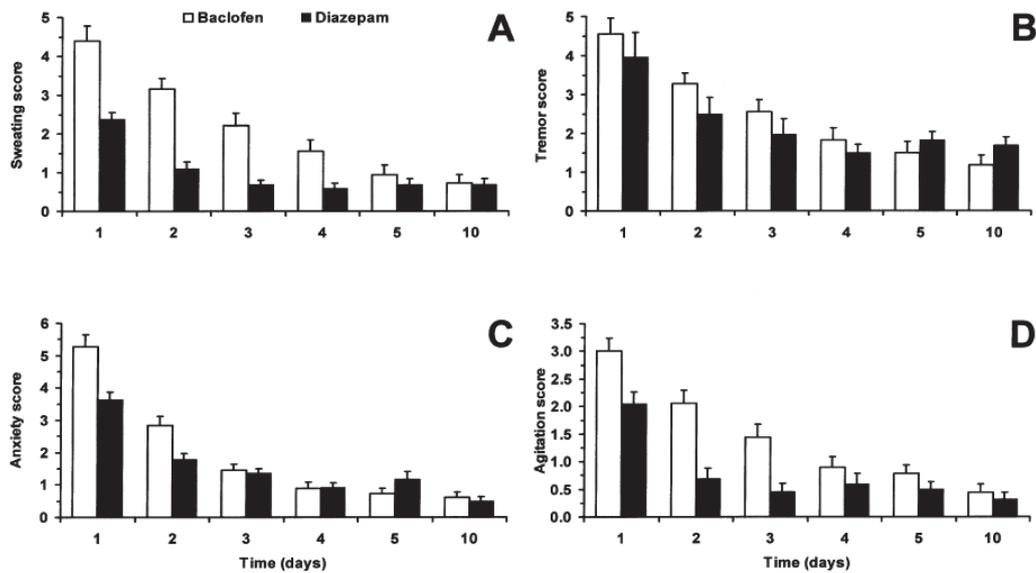


Figure 26 : Evaluation des 4 échelons du score de sevrage CIWA-Ar (sueur, tremblement, anxiété, agitation) chez des patients traités pendant dix jours par Baclofène ou Diazépam [60].

Les 37 patients ont poursuivi l'étude jusqu'au bout. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les deux groupes. A l'arrêt des traitements, il n'y a pas eu de syndrome de sevrage ni d'effet indésirable.

Les auteurs concluent que le baclofène est aussi efficace que le diazépam dans la phase de sevrage. Il peut être considéré comme un nouveau traitement potentiel du syndrome de sevrage non compliqué à la dose de 30mg/j. Ceci est d'autant plus important que le traitement standard est associé à des effets indésirables sévères tels qu'une sédation excessive, des déficits de la mémoire, une dépression respiratoire chez les patients ayant des problèmes hépatiques (ce qui est souvent le cas chez les personnes alcooliques). De plus, les benzodiazépines ont des propriétés addictives (cependant leur utilisation se fait sur une courte durée). Le baclofène pourrait donc représenter une alternative.

Une étude rétrospective a cherché à déterminer l'efficacité du baclofène en prophylaxie et en traitement du syndrome de sevrage [61][7]. Dix-sept patients considérés à risque de syndrome de sevrage ont été inclus. En prophylaxie, 12 ont été classés en succès et 2 en échec. Le baclofène pourrait donc avoir un intérêt en prophylaxie du sevrage alcoolique.

Un cas clinique de délirium tremens traité avec succès par baclofène a également été rapporté [62][7][59]. Il s'agit d'un homme alcoolodépendant, de 49 ans, souffrant de délirium tremens suite à un arrêt total de sa consommation d'alcool deux jours avant son admission à l'hôpital. Dans la première heure après l'administration orale de 25mg de baclofène, on observe une diminution rapide du score de sevrage CIWA-Ar de 8 points, une amélioration marquée du syndrome de sevrage et des symptômes du délirium tremens. Le baclofène a ensuite été administré toutes les 8 heures à raison de 25mg pendant les 3 premiers jours puis

la dose a été diminuée de 10mg toutes les 8 heures. Au 5<sup>ème</sup> jour, le score de sevrage CIWA-Ar était à zéro. Le syndrome de sevrage et le délirium tremens ne sont pas réapparus.

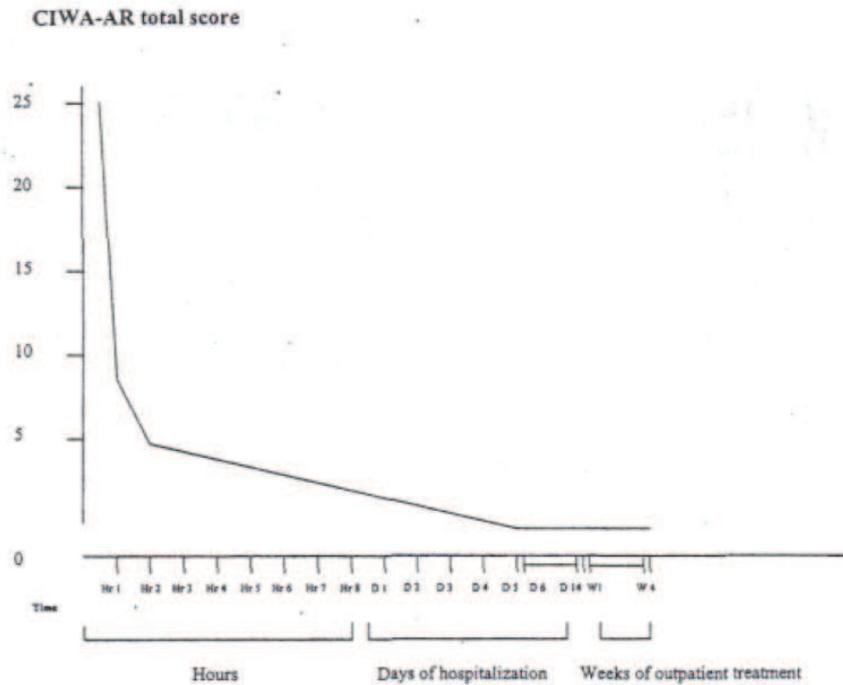


Figure 27: Score de sevrage CIWA-Ar chez le patient, avant et après l'administration de baclofène.[62]

A la sortie de l'hôpital, le traitement a été poursuivi (10mg trois fois par jours) associé à une prise en charge psychologique. Quatre mois après, le patient était encore abstinent.

Les auteurs suggèrent donc une efficacité du baclofène dans la suppression rapide et complète du délirium tremens. Celui-ci induirait une activation des récepteurs GABA<sub>B</sub>, contrebalançant la fonction excitatrice du glutamate, permettant une réduction du délirium tremens et du syndrome de sevrage.

D'après ce cas, le baclofène pourrait à la fois induire et maintenir l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.

**Tableau 6: Résumé des principales études sur le baclofène utilisé pendant la phase de sevrage alcoolique**

Etudes	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Déroulement de l'étude/ Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
Addolorato G et al. Rapid Suppression of Alcohol Withdrawal Syndrome by Baclofen. [59][7] Etude clinique ouverte	5 personnes consommant 15 à 35 verres par jour	Baclofène: 10 mg /8h	- Score CIWA - Signes de sevrage - Anxiété et agitation	Diminution rapide des signes de sevrage chez tous les patients et du score CIWA. Diminution rapide des symptômes comme l'anxiété et l'agitation.	Le baclofène pourrait être efficace dans la phase de sevrage alcoolique	
Addolorato G et al. Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam. [60] Etude randomisée en simple aveugle	37 personnes dépendantes à l'alcool (pas d'autre drogue sauf nicotine) d'après les critères DMS-IV: - 18 sous Baclofène (consommation journalière d'alcool de 130 à 440g, patients addicts depuis 3 à 39 ans) - 19 sous Diazépam (consommation journalière d'alcool de 90 à 600g, patients addicts depuis 3 à 39 ans)	- Baclofène : 30 mg pendant 10 jours - Diazepam: 0,5 à 0,75 mg/Kg/j pendant 6 jours puis diminution de 25%/j du 7 <sup>ème</sup> au 10 <sup>ème</sup> jour	Score de sevrage CIWA-Ar incluant les 4 sous échelons (anxiété, agitation, sueur, tremblements) Analyse de sang (ASAT, ALAT, $\gamma$ GT, VGM)	Diminution significative pour les 2 molécules du score CIWA-Ar Diminution des sueurs, des tremblements, de l'anxiété de manière similaire Diminution moins rapide de l'agitation dans le groupe baclofène Réduction des valeurs ASAT, ALAT, $\gamma$ GT, VGM dans les deux groupes	Le baclofène est aussi efficace que le diazépam dans la phase de sevrage	Problèmes méthodologiques: étude simple aveugle, faible nombre de patients
Stallings W et al. Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review. [61] Etude retrospective	17 patients à risque de syndrome de sevrage hospitalisés entre novembre 2004 et avril 2005 à l'hôpital St Anthony	Baclofène	Critère DMS-IV	12 patients classés en succès prophylactique du syndrome de sevrage. Taux de succès prophylactique de 86%	Le baclofène pourrait être efficace en prophylaxie du syndrome de sevrage	Signification clinique de ces chiffres difficile à déterminer Nécessité d'études en double aveugle versus placebo pour confirmer ou réfuter cette conclusion
Addolorato G et al. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. [62] Cas clinique	Un homme de 49 ans souffrant de délirium tremens (consommation importante d'alcools forts : 10 à 20 boissons par jour) Score CIWA-Ar = 25	Baclofène: 25 mg toutes les 8 heures les 3 premiers jours puis diminution de 10 mg toutes les 8 heures	CIWA-Ar toutes les 4 à 8 heures Paramètres biologiques (ASAT, ALAT, CMV, $\gamma$ GT)	Diminution rapide du score CIWA, amélioration marquée des symptômes du délirium tremens et du syndrome de sevrage. Diminution de la tension artérielle et des pulsations cardiaques rapides Réduction progressive des principaux marqueurs biologiques montrant un mésusage de l'alcool.	Le délirium tremens a été traité rapidement et avec succès par le baclofène.	Nouvelles études nécessaires pour confirmer ces données et établir les doses appropriées

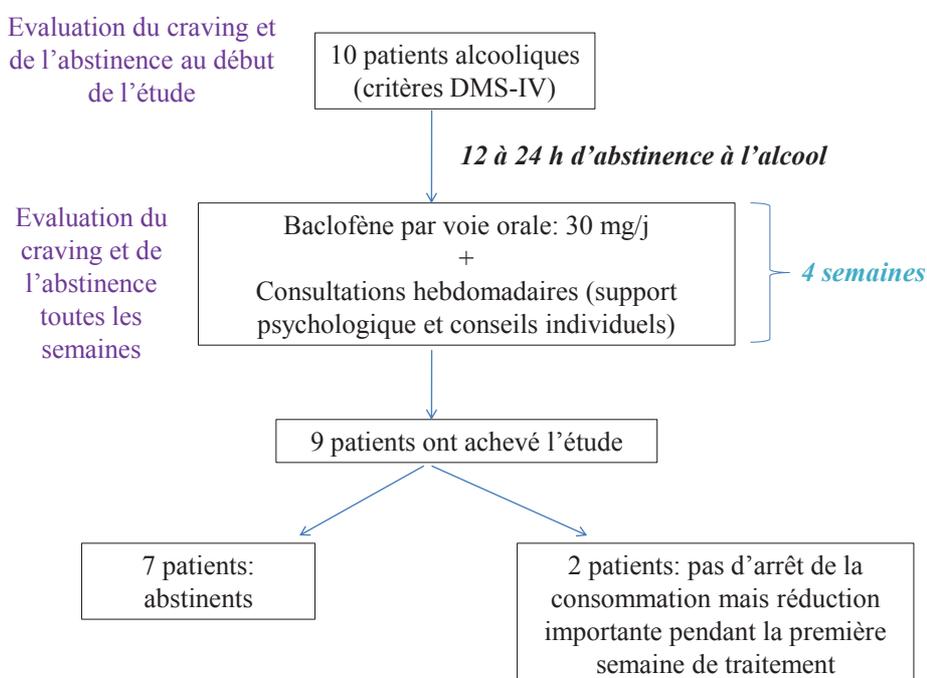
Ces études suggèrent que le baclofène pourrait être un nouveau traitement intéressant dans la phase de sevrage (prévention, traitement du syndrome de sevrage alcoolique et traitement du délirium tremens). Cependant, son innocuité et son efficacité doivent être confirmées par des études cliniques contrôlées.

#### 1.4.7.2 Utilisation du baclofène en prévention des rechutes

D'autres études se sont intéressées à l'efficacité du baclofène dans la phase de maintien de l'abstinence.

L'équipe de Krupitsky en 1993 a été la première à utiliser le baclofène chez des patients alcoolodépendants [63]. Ils ont conclu en la supériorité du baclofène par rapport au placebo, dans le traitement de l'anxiété et de la dépression.

En 2000, une première étude pilote a cherché à montrer les effets à court terme du baclofène sur le craving pour l'alcool et l'abstinence [64].



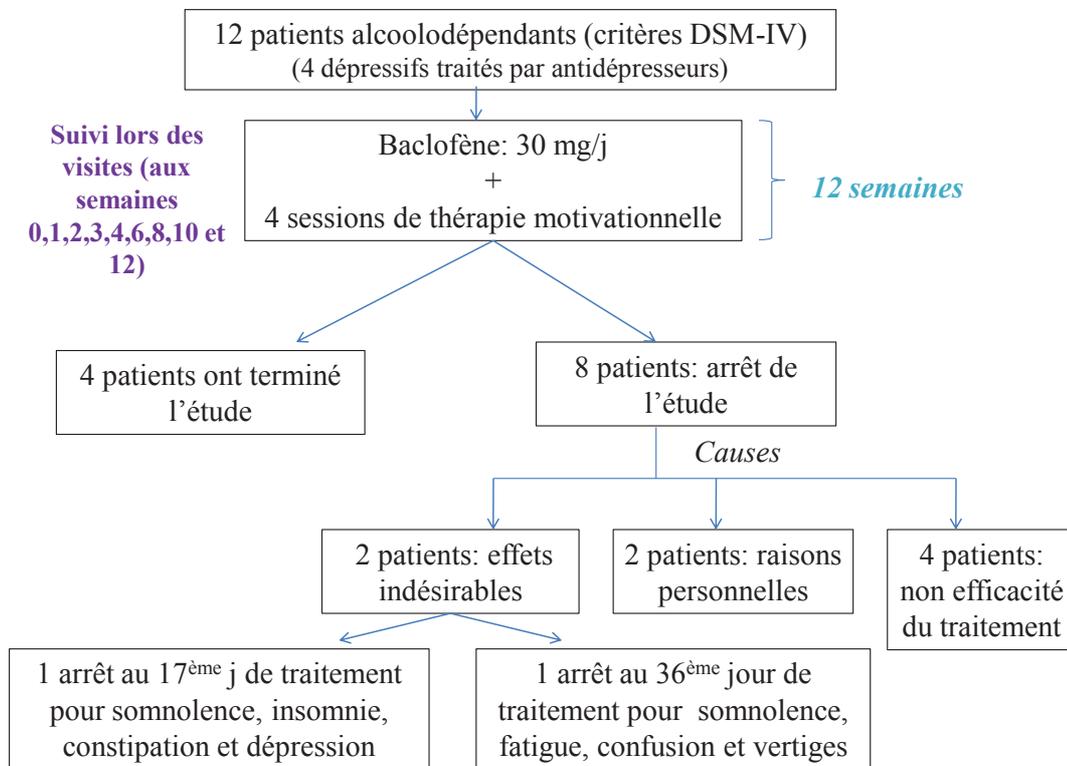
Une diminution significative du craving a été observée dès la première semaine d'administration. La sensation la plus commune rapportée par les participants était la disparition de la pensée obsessionnelle d'alcool après quelques jours de traitement.

**Tableau 7 : Score de craving (évalué grâce à l'échelle Alcohol Craving Scale) au début de l'étude (T0) et à chaque visite hebdomadaire (T1-T4), chez des patients traités par baclofène. Groupe A : sujets abstinents pendant la durée de l'étude. Sujet 1 et 2 : personnes non abstinents pendant l'étude [64].**

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

Aucun effet indésirable nécessitant l'arrêt du baclofène n'a été rapporté. Chez un participant, la dose a été diminuée de 15 mg/j la deuxième semaine à cause de maux de tête, difficulté de concentration, manque d'appétit et sédation. Les patients n'ont pas ressenti d'euphorie ou d'effet plaisant dû au médicament pendant la durée du traitement. A l'arrêt du baclofène, aucun n'a présenté de craving pour cette molécule, syndrome de sevrage ou effet indésirable. Le baclofène aurait donc une action anticraving chez les alcooliques. Grâce à cet effet, il permettrait une diminution de la consommation d'alcool. Son action anticraving résulterait de sa capacité à interférer avec les substances neuronales responsables des propriétés de renforcement de l'alcool.

Une seconde étude clinique ouverte, axée sur l'effet du baclofène sur la consommation d'alcool et sur sa tolérance, a été menée chez 12 patients alcoolodépendants recevant une dose de 30 mg/j pendant 12 semaines [65].



Beaucoup d'arrêts ont été constatés au cours de cette étude. Le nombre de jour moyen de traitement était de 51 jours.

Malgré ces arrêts, les auteurs ont montré une diminution de la consommation alcoolique sous baclofène : le nombre de boissons moyen consommé par jour a diminué de 61,8%, le nombre de jours de forte consommation a diminué et le taux d'abstinence a augmenté.



Figure 28 : Nombre moyen de boissons par jour de consommation au niveau basal (à T0) et à la fin du traitement pour chaque participant (les hommes sont représentés par les lignes en pointillées et les femmes par les lignes en plein) [65].

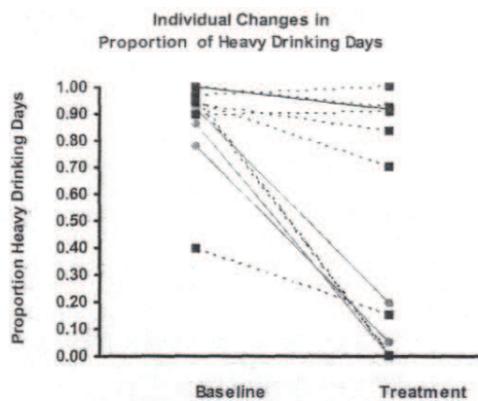


Figure 29 : Proportion moyenne de jours de forte consommation au niveau basal (à T0) et à la fin du traitement pour chaque participant [65].

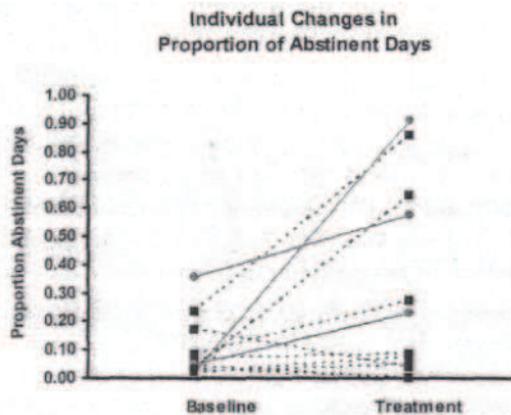


Figure 30 : Proportion moyenne de jours sans alcool au niveau basal (à T0) et à la fin du traitement pour chaque participant [65].

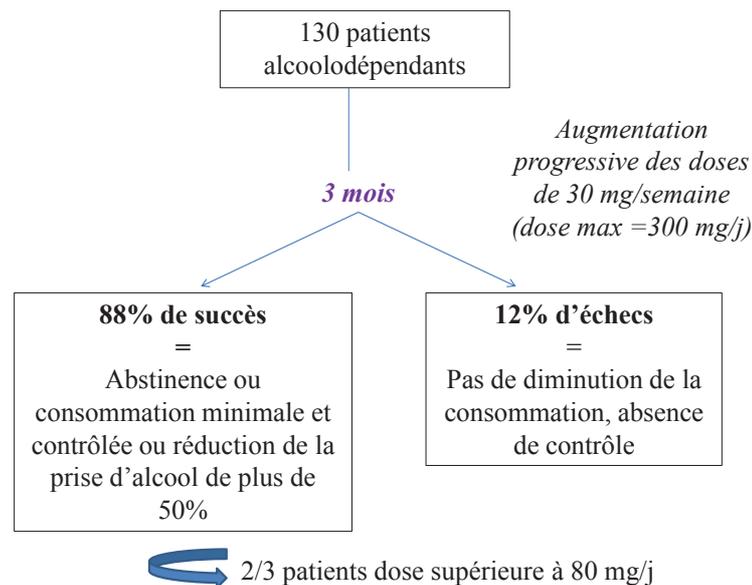
Aucun effet indésirable sérieux n'est survenu pendant l'étude mais des effets indésirables variés ont été rapportés. Le plus commun est la sédation, ceci d'autant plus lorsque le baclofène est combiné à l'alcool (par addition des effets sédatifs des deux substances). Bien que tous les patients de cette étude aient continué à boire, il n'y a pas eu d'intensification de cet effet. Le baclofène a été bien toléré par la plupart des patients. Seul 2 personnes sur 12 ont arrêté l'étude à cause d'effets indésirables. Deux autres patients ont diminué la dose suite à l'apparition d'effets indésirables.

Une diminution de l'anxiété et du craving a été rapportée. Les scores concernant la dépression ont également diminués mais sans être réellement significatifs.

Le baclofène pourrait donc être efficace pour réduire la consommation d'alcool, l'anxiété et le craving chez des individus alcoolodépendants tout en étant relativement bien toléré.

Une étude rétrospective sur un an incluant 14 patients souffrant d'hépatite alcoolique et traités par baclofène a été présentée en 2010 [7][66]. Du fait de son métabolisme hépatique très faible, le baclofène est un traitement sûr en cas de maladie hépatique. 13 patients ont complètement arrêté leur consommation. Le dernier a réduit sa consommation de 50 à 3 boissons par jour. Les paramètres biologiques comme la bilirubine totale et les transaminases se sont significativement améliorés (diminution de la bilirubine totale de 50% à 5 mois et 90% à 8 mois d'utilisation du baclofène). Le traitement a été poursuivi en moyenne pendant 5 mois sans qu'il y ait d'effet indésirable rapporté, validant ainsi la sécurité du baclofène. Les auteurs concluent donc en l'efficacité et la sécurité du baclofène utilisé au long court.

Un essai en ouvert portant sur 130 patients alcoolo-dépendants sur 3 mois a cherché à montrer l'effet du baclofène utilisé à hautes doses (doses supérieures à celle autorisée par l'AMM à 80 mg/jour) [30]. La posologie a été augmentée progressivement chez ces patients jusqu'à ce que leur appétence pour l'alcool soit supprimée ou diminuée (de 15 mg/jour à 300 mg/jour).



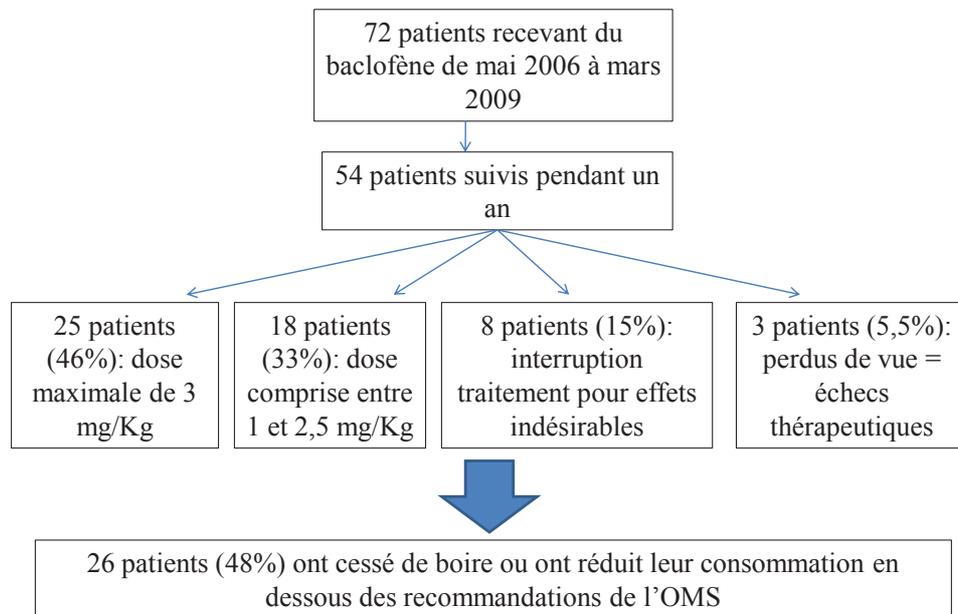
Par rapport aux autres traitements qui demandent des efforts constants et importants, l'abstinence ou la réduction de la consommation ont été obtenues sans effort. Les patients sont devenus « indifférents à l'alcool ». L'effet « supprimeur » du baclofène a été obtenu chez deux tiers des patients pour une dose supérieure à celle autorisée de 80 mg/j. On parle de dose seuil (à partir de 1 mg/Kg) et d'effet dose-dépendant du baclofène. Cette capacité du baclofène pourrait réduire le risque de rechutes qui est très important lors de l'utilisation des autres thérapies.

Les effets indésirables rapportés étaient pour la plupart mineurs surtout lorsqu'on les compare aux effets de l'alcool. Ceux-ci ont quand même été un frein à l'augmentation de la posologie

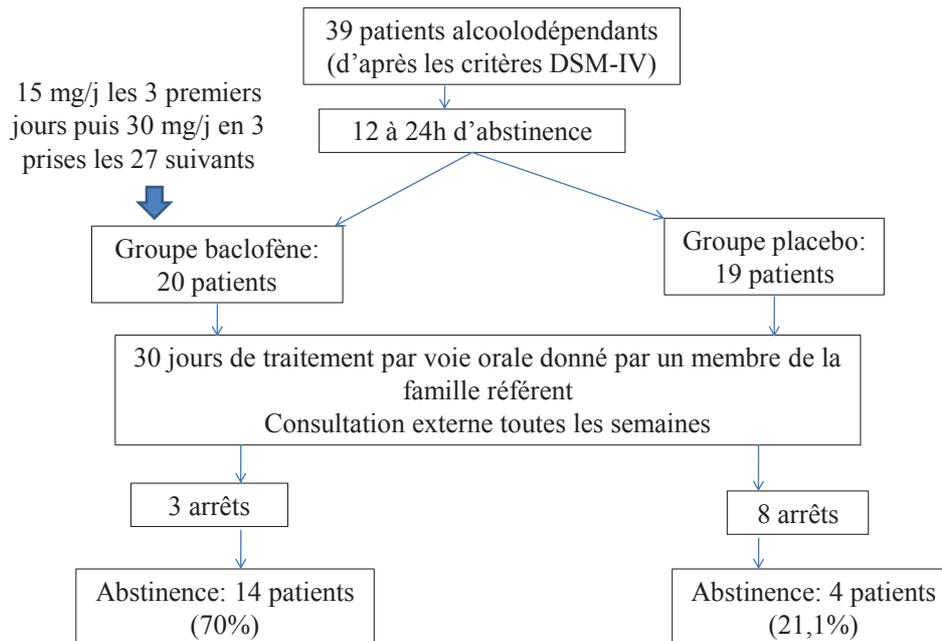
chez 20% des patients. Certains ont présenté des effets secondaires « préoccupants » comme des états dépressifs et la survenue d'un état de confusion mentale (le lien avec le baclofène peut être discutable). Ces effets secondaires ne sont pas, d'après les auteurs, une limite à l'utilisation du baclofène à hautes doses en appliquant le ratio bénéfices/risques.

Les auteurs concluent en l'efficacité du baclofène dans la suppression complète de la dépendance à l'alcool grâce à sa capacité à supprimer la motivation à consommer de l'alcool lorsqu'il est utilisé à hautes doses. En effet, il permet la suppression du craving chez un grand nombre de patients alors que la plupart du temps, les autres traitements utilisés dans l'alcoolodépendance ne font que le réduire.

Une autre série empirique, incluant 54 patients pendant 1 an, confirme l'intérêt de l'utilisation du baclofène à hautes doses [7][67]. Lorsqu'il est utilisé à la posologie de 0,5 mg/Kg/j, le baclofène réduirait le craving mais ne le supprimerait pas alors qu'à la posologie de 3 mg/kg/j, la suppression serait complète et prolongée. Ceci est d'autant plus intéressant que le craving pourrait jouer un rôle majeur dans les rechutes.

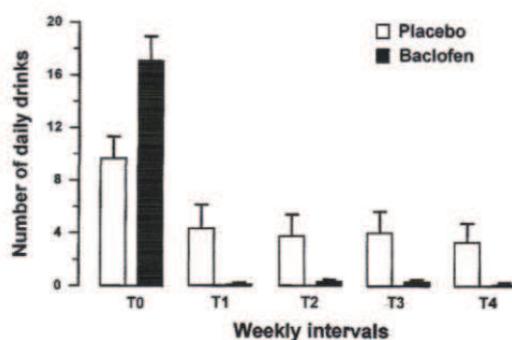


L'équipe d'Addolorato a mené le premier essai randomisé en double aveugle versus placebo, afin de déterminer l'efficacité du baclofène dans l'induction, le maintien de l'abstinence et dans la réduction du craving chez des patients alcoolodépendants [68][59]. Trente neuf patients alcoolodépendants ont été suivis pendant 1 mois selon la répartition suivante :



A la fin des 30 jours d'essai, le pourcentage de patients complètement abstinents à l'alcool et le nombre de jours cumulés d'abstinence étaient beaucoup plus importants dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo.

Dans le groupe baclofène, le nombre moyen de boissons consommées par jour est passé d'environ 18 (à T<sub>0</sub>) à moins de 0,5 lors de la première semaine de traitement, puis est resté constant. La réduction a été nettement moins importante dans le groupe placebo (d'environ 10 par jour à T<sub>0</sub> à 3,5-4,5).



**Figure 31 :** Nombre de boissons consommées par jour dans le groupe placebo et dans le groupe baclofène à T<sub>0</sub> (au niveau basal) et à chacune des visites hebdomadaires (T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>). (Chaque valeur correspond à la moyenne des 17 patients dans le groupe baclofène et des 11 patients dans le groupe placebo) [68].

On observe le même effet sur le craving : les scores mesurant le craving total (OCDS, The Obsessive Compulsive Drinking Scale), les composantes compulsives et obsessionnelles du craving sont constamment inférieurs dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo au cours des 4 semaines de traitement.

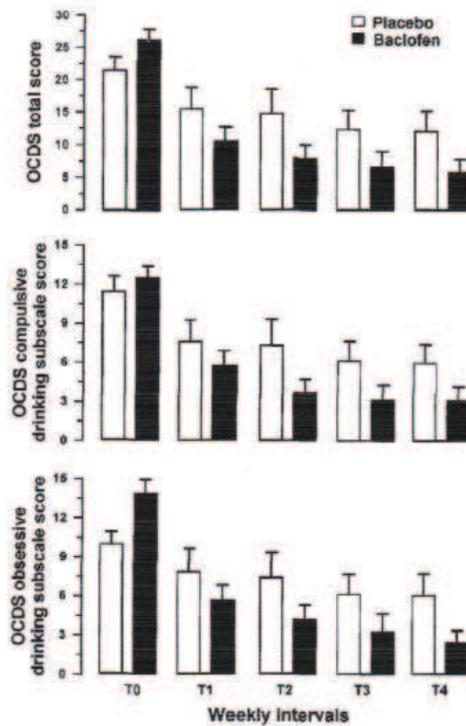


Figure 32 : Evaluation du craving grâce au score OCDS total et à ces composantes compulsive et obsessive dans le groupe baclofène et placebo à To (niveau de base) et à chacune des visites hebdomadaires (T1-T4). (Chaque valeur correspond à la moyenne des 17 patients dans le groupe baclofène et des 11 patients dans le groupe placebo) [68].

Une diminution plus importante de l'anxiété est observée dans le groupe baclofène. Cependant, aucune différence significative n'apparaît par rapport au symptôme dépressif.

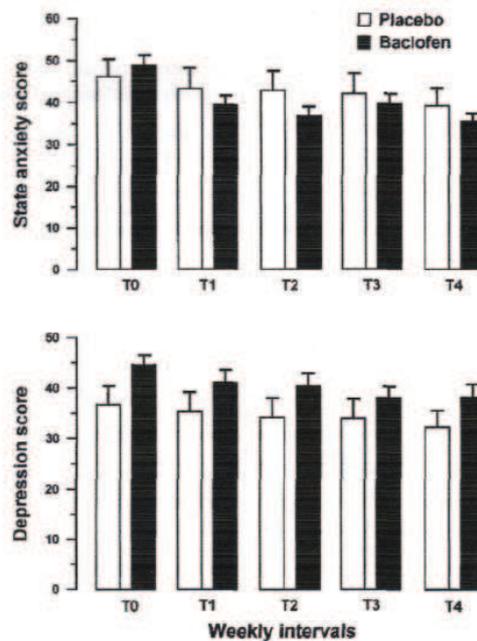


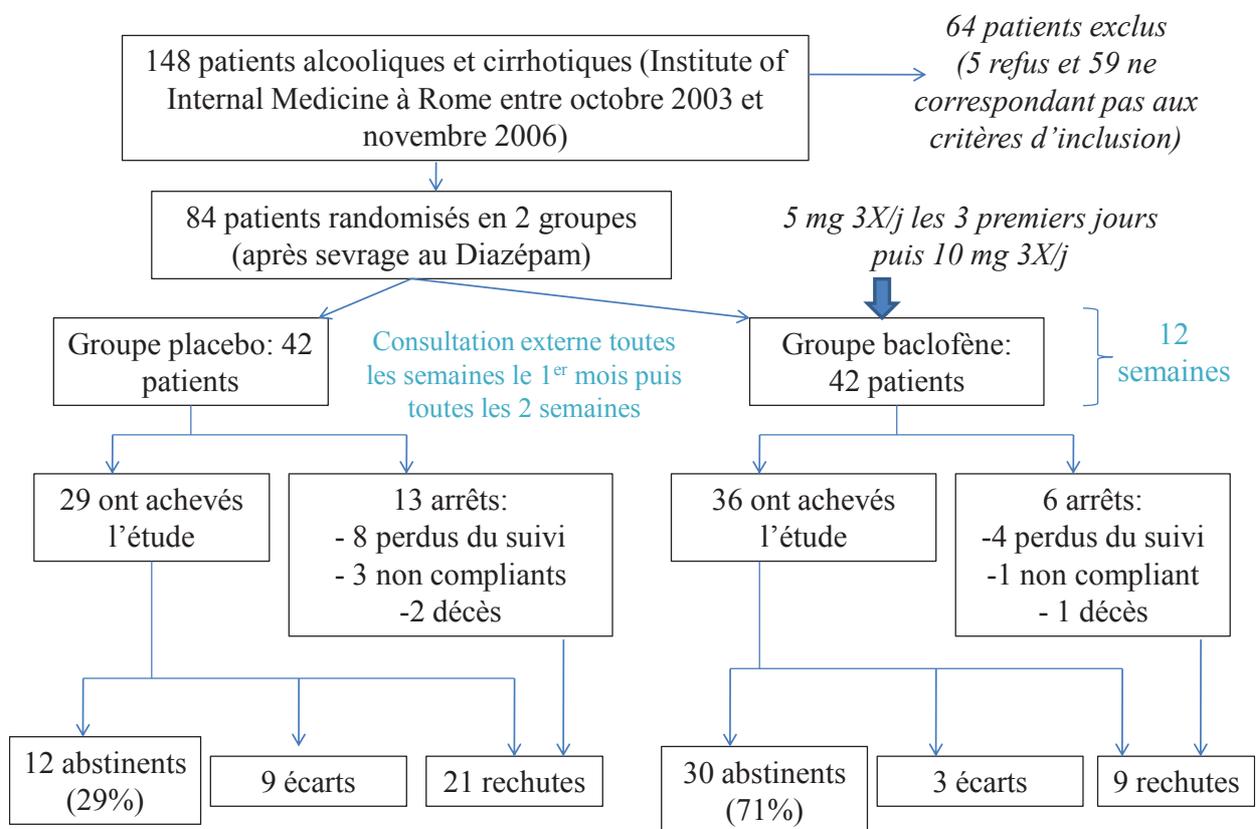
Figure 33 : Score d'anxiété et score de dépression dans le groupe placebo et dans le groupe baclofène à To (au niveau basal) et à chacune des visites hebdomadaires (T1-T4). (Chaque valeur correspond à la moyenne des 17 patients dans le groupe baclofène et des 11 patients dans le groupe placebo) [68].

La tolérance était bonne. Les effets indésirables les plus communs avec le baclofène sont la somnolence, la fatigue, les vertiges (effets transitoires au début du traitement). A l'arrêt, aucun patient n'a présenté de syndrome de sevrage, ni d'effets indésirables.

Pour les auteurs, des faibles doses de baclofène sont donc plus efficaces qu'un placebo dans l'induction et le maintien de l'abstinence, ainsi que dans la réduction de la consommation d'alcool. Ceci peut être la conséquence de l'effet anti-craving du baclofène qui agit à la fois sur la composante compulsive et sur la composante obsessionnelle du craving. Le baclofène pourrait interférer avec les substances neuronales responsables des propriétés renforçantes de l'alcool puisque le récepteur GABA<sub>B</sub> contrôle l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques (une voie majeure dans la régulation des propriétés renforçantes des drogues).

Chez les patients alcoolodépendants souffrant de cirrhose, l'arrêt de la consommation d'alcool représente le traitement le plus efficace [69][63]. Seulement, les traitements utilisés jusque là dans la dépendance alcoolique peuvent aggraver la pathologie et ils sont métabolisés au niveau hépatique. Dans ce contexte, une étude a cherché à montrer l'efficacité et la sécurité du baclofène dans le maintien de l'abstinence chez des patients souffrant de cirrhose. En effet, le baclofène est très faiblement métabolisé par le foie, il est éliminé en grande partie par le rein sous forme inchangée et aucun effet indésirable hépatique n'a été rapporté dans les études précédentes.

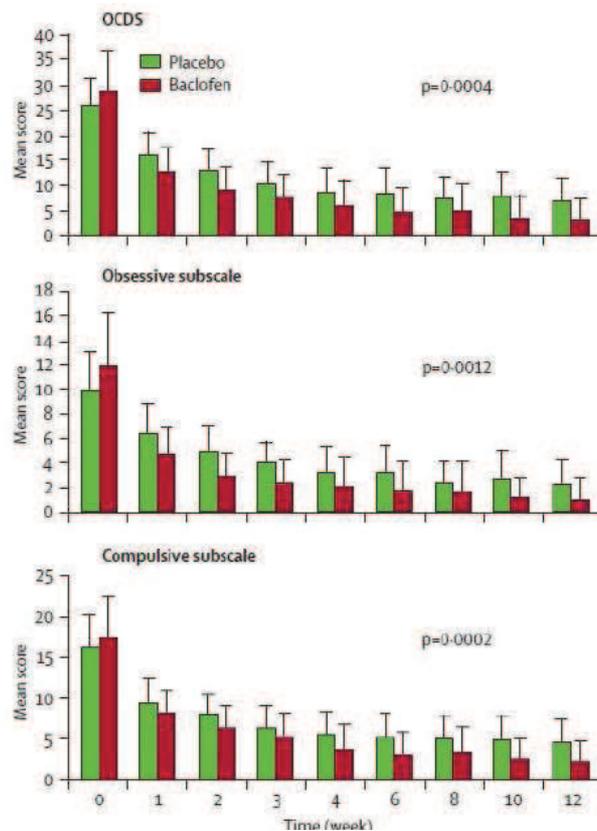
Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle incluant 84 patients alcoolodépendants (critère DMS-IV) et cirrhotiques (classification de Child-Pugh) selon la répartition suivante :



Écarts = consommation inférieure à 4 verres/j ou 14 verres/semaines pendant au moins 4 semaines  
 Rechutes = consommation supérieure à cette dose

Les résultats montrent que beaucoup plus de patients sont totalement abstinents à l'alcool dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo. Le nombre d'arrêts ne diffère pas réellement entre les deux groupes. La durée d'abstinence cumulée (nombre de jours sans aucune consommation d'alcool chez des patients qui ne sont pas restés totalement abstinents) est environ deux fois plus importante chez les patients recevant le baclofène par rapport au placebo (environ 62, 8 jours versus 30, 8). Les patients recevant du baclofène ont beaucoup plus de chances de ne pas rechuter et de ne pas faire d'écarts : à 30 jours, 6 patients dans le groupe placebo avaient rechuté contre 16 dans le groupe placebo ; à 60 jours, 8 dans le groupe baclofène contre 19 dans le groupe placebo.

Comme on peut le voir sur la figure numéro 24, le baclofène diminue rapidement le craving, en particulier la composante compulsive et obsessionnelle. Les patients abstinents sont ceux chez lesquels le craving est le plus réduit.

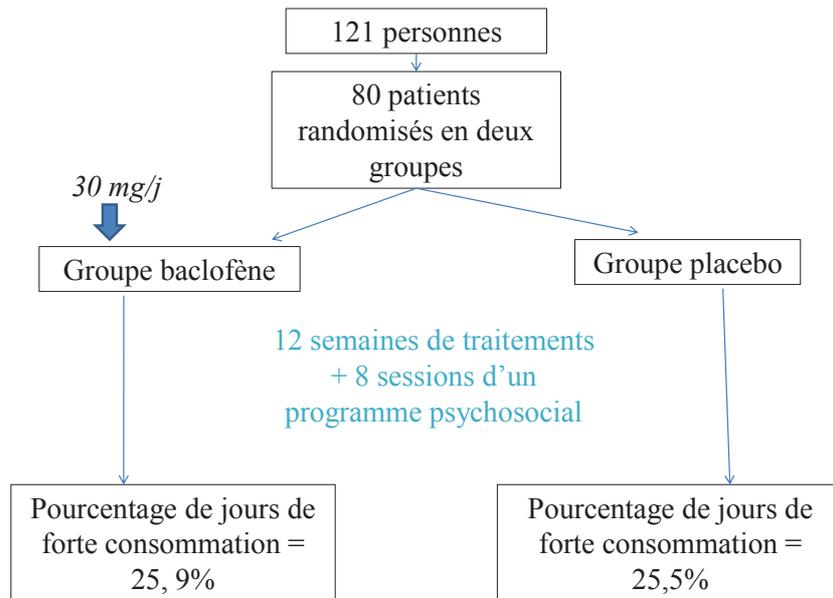


**Figure 34 : Moyenne du score total OCDC mesurant le craving et des sous scores compulsif et obsessionnel dans les deux groupes à différents moments de l'étude [69].**

Ces résultats montrent que l'administration orale de baclofène est significativement plus efficace qu'un placebo dans l'induction et le maintien de l'abstinence chez des patients cirrhotiques. Cette diminution de la consommation alcoolique s'accompagne d'une réduction de certains marqueurs biologiques associés à une souffrance hépatique (ALAT, GammaGT, bilirubine, INR). De plus, aucun effet indésirable hépatique n'a été décrit et le baclofène a été bien toléré chez tous les cirrhotiques quel que soit leur stade dans la classification de Child-Pugh. Le baclofène peut donc être considéré comme un médicament sûr chez ces patients. Ceci représente une avancée considérable puisque qu'aucun traitement « anti-craving » n'avait encore été testé chez ces patients.

Ces deux essais cliniques contrôlés versus placebo, menés en Italie, ont donc montré que le baclofène pouvait, chez les patients alcooliques, améliorer l'abstinence, réduire la quantité de boissons consommées ainsi que le craving et l'anxiété.

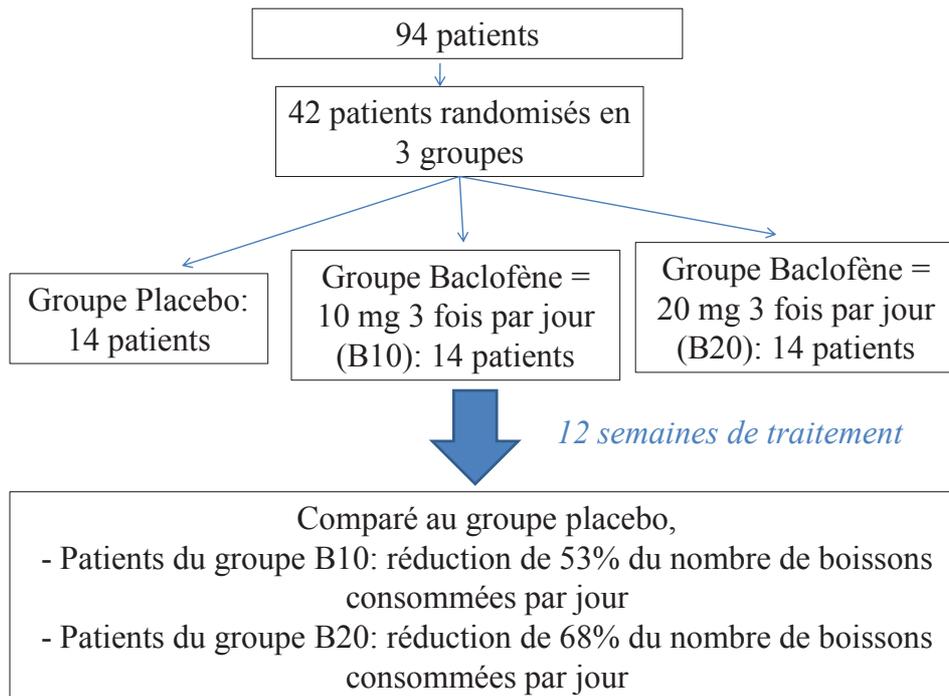
Une autre équipe, aux Etats-Unis, a lancé une étude randomisée en double aveugle versus placebo, afin de tester l'efficacité et la tolérance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance [70][7].



Contrairement aux études précédentes, les résultats sont beaucoup moins concluants quant à l'efficacité du baclofène. Sa supériorité dans la prise en charge de l'alcoolodépendance par rapport au placebo n'a pas été démontrée. En effet, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant le pourcentage de jours de forte consommation, le pourcentage de jours d'abstinence, le délai de reprise du premier verre et le délai de rechute. Seule l'anxiété a été significativement diminuée sous baclofène.

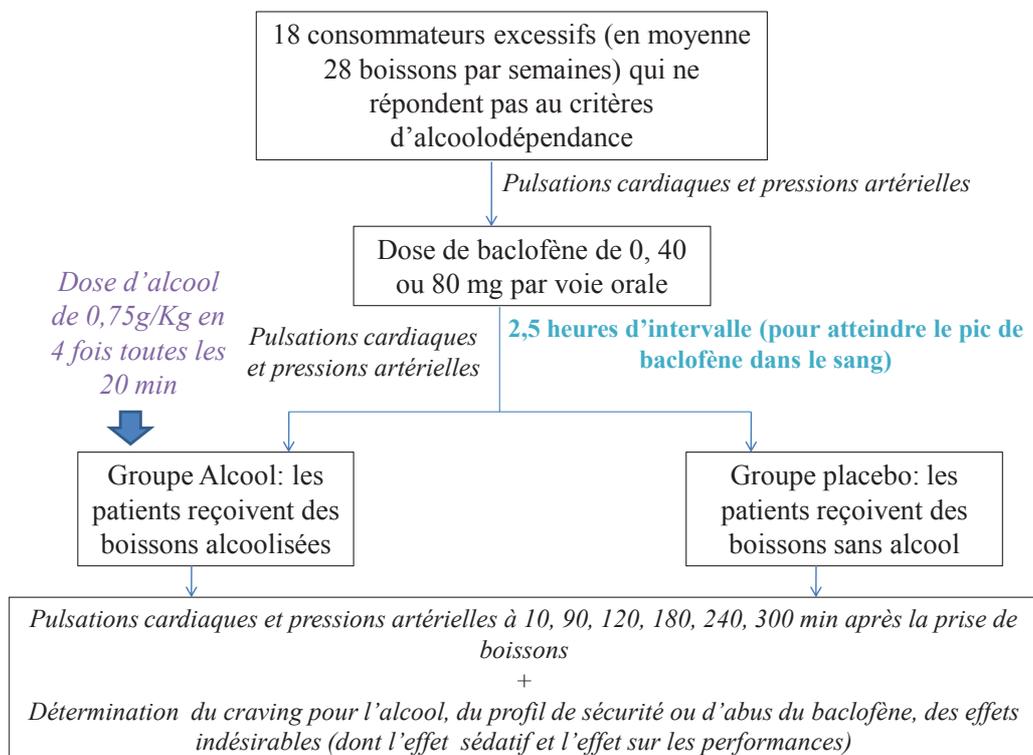
Concernant la tolérance, seul deux personnes ont arrêté leur traitement à cause d'effets indésirables. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave.

Une troisième étude, randomisée en double aveugle versus placebo, menée par l'équipe d'Addolorato a été publiée en juin 2011 [71]. Ils se sont intéressés à l'effet dose-dépendant du baclofène dans la réduction de la consommation alcoolique journalière moyenne.



L'effet sur la consommation d'alcool de 20 mg de baclofène trois fois par jour est donc supérieur à celui de 10 mg de baclofène trois fois par jour. Ces résultats mettent l'accent sur l'effet dose-dépendant du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Une étude en double aveugle a été publiée en 2009 [72][7]. Son but principal était de déterminer la sécurité du baclofène lorsqu'il est associé à l'alcool chez des gros buveurs.



Aucun effet indésirable n'a été rapporté ou observé. Le baclofène seul ou en association avec l'alcool a entraîné une augmentation modeste des pulsions cardiaques et de la pression artérielle.

Le baclofène n'a pas augmenté les effets subjectifs positifs induits par l'alcool. Par contre, il a entraîné une sédation et une diminution des performances. Cet effet n'a pas été augmenté lors de son association à l'alcool bien que ces deux drogues puissent se potentialiser.

De plus, cette étude a montré que le baclofène avait un profil d'abus minimal même dans un contexte de consommation alcoolique.

Aucune modification du craving pour l'alcool n'a été observée. Plusieurs raisons peuvent l'expliquer : les scores mesurant le craving étaient relativement faibles tout au long de l'étude, il était donc difficile de détecter des réductions avec les mesures utilisées dans cet essai. De plus, la population étudiée n'était pas composée de patients alcoolodépendants. Ils n'éprouvaient pas d'anxiété et ne souffraient pas d'autres troubles affectifs contrairement aux populations étudiées précédemment. En fait, l'effet anxiolytique du baclofène pourrait être efficace dans la réduction du craving chez les personnes alcoolodépendantes en réduisant l'anxiété.

En conclusion, pour les auteurs, le profil de sécurité du baclofène est acceptable même chez des personnes qui continuent à boire. En association avec des doses toxiques d'alcool, il est relativement bien toléré et sûr. Aucune conclusion ne peut être posée quant à son efficacité.

Les patients alcooliques souffrent souvent de comorbidités psychiatriques associées à leur alcoolodépendance. Une étude, portant sur une série de cas cliniques, s'est donc intéressée à l'efficacité et aux effets indésirables du baclofène chez des patients alcoolodépendants chez qui il coexiste une maladie psychiatrique [73].

Bien que la moitié des patients rapporte une diminution significative de leur consommation d'alcool, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité du baclofène au vu des nombreuses limites apparaissant dans cette étude.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence et la fatigue. D'autres effets secondaires sont apparus à des doses plus importantes. Deux patients ont fait un surdosage avec d'autres dépresseurs du système nerveux central associé au baclofène. Les auteurs recommandent donc d'être prudent par rapport à l'utilisation du baclofène chez des patients présentant des histoires de mésusage ou de surdosage. Quand il est associé à d'autres traitements dépresseurs du système nerveux central, son initiation et l'augmentation de ses doses doivent se faire sous contrôle.

**Tableau 8 : Résumé des principales études sur le baclofène utilisé pendant la phase de maintien de l'abstinence**

Etudes	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Déroutement de l'étude/ Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
Addolorato G et al. Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II-Preliminary Clinical Evidence- 2000 [64] Etude pilote	10 hommes Age moyen = 44 ans Consummation journalière moyenne = 8,5 verres/j Durée de l'addiction moyenne = 14,8 ans	Baclofène par voie orale: 30 mg/j pendant 1 mois (15 mg 3 fois/j pendant 3j puis 30 mg/j pendant 27j)	-Craving: PASC -Abstinence: individual's self-evaluation + interrogation membre de la famille + marqueurs biologiques + concentration sanguine d'alcool + alcool dans la salive	9/10 ont terminé l'étude 7/9 : abstinent pendant toute l'étude 2/9 : non abstinent mais diminution de la consommation Réduction des valeurs ASAT, ALAT, $\gamma$ GT, VGM entre T0 et T4	Le baclofène aurait des propriétés anti-craving permettant une réduction de la consommation alcoolique	Faible nombre de patients Essai ouvert
Fiannery B et al. Baclofen for Alcohol Dependence: A Preliminary Open-Label Study. 2004 [65] Etude clinique ouverte	9 hommes + 3 femmes alcoolodépendants (dont 4 dépressifs : 2 traités par antidépresseurs) Age moyen = 42 ans Consummation journalière moyenne = 7,2 verres/j Durée de l'addiction moyenne = 18 ans	Baclofène 30 mg/j pendant 12 semaines (15 mg/j pendant 3 jours puis 10 mg 3X/j) + 4 sessions de thérapie motivationnelle (MET)	- Consommation d'alcool - Dépression (Beck Depression Inventory) - Anxiété (Beck Anxiety Inventory) - Craving (PASC) - Tolérance : effets indésirables (SAFTEE-GI), marqueurs biologiques	6 patients ne sont pas allés jusqu'à la fin de l'étude (dont 2 arrêts pour effets indésirables) Diminution: - nombre de verre/jour - nombre de jours de forte consommation - anxiété et craving Augmentation: - nombre de jours sans alcool	Le baclofène est assez bien toléré Il peut être efficace pour diminuer la consommation alcoolique, l'anxiété et l'envie de boire	Essai ouvert Faible nombre de patients Taux importants d'abandons Biais d'interprétation chez les patients traités par baclofène + antidépresseurs
Avanesyan A et al. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in a real-life clinical setting. 2010 [66] Etude rétrospective sur 1 an	14 patients souffrant d'hépatite alcoolique (de 21 à 75 ans)	Baclofène 30 mg/j en 3 prises (5mg 3X/j les 3 premiers jours)	- Paramètres biologiques - Consommation d'alcool avant et après le traitement	13 patients: arrêt de la consommation d'alcool 1 patient: consommation fortement réduite (50 à 3 verres/j) Paramètres hépatiques améliorés Baclofène bien toléré	Efficacité et sécurité du baclofène utilisé au long court	
Ameisen O., de Beaufrepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose: un essai en ouvert. 2010 [30] Série empirique à hautes doses	130 patients alcoolodépendants	Baclofène : augmentation progressive de 30 mg/semaine (dose max de 300 mg/j). Dose variable de 15 à 300 mg/j. Moyenne de 145 mg/j 2/3 des patients : dose supérieure à celle autorisée par l'AMM de 80mg/j	- « succès ou objectif atteint » : arrêt complet alcool, ou prise minimale bien contrôlée, ou diminution de plus de 50% de la consommation d'alcool - « échec » : pas de diminution de la consommation, absence de contrôle	A 3 mois : 88% patients classés en « succès », 12% en « échec » 80% des patients ont rapporté des effets indésirables : - la plupart mineurs (sommolence, vertiges, insomnies, nausées/vomissements, troubles digestifs, troubles sensoriels, maux de tête, acouphènes) - un préoccupant = confusion mentale	Capacité du baclofène à supprimer la motivation à consommer de l'alcool sans effort à doses élevées + réduction risque de rechute Propriété « suppressive » à partir de 1 mg/Kg Effet dose-dépendant	Seul 60 patients suivis plus de 3 mois Nombreux biais

Etudes	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Déroutement de l'étude/ Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
Giache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un nouveau venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. 2010 [67][71] Série empirique à hautes doses	54 patients alcoolodépendants suivi pendant 1 an entre mai 2006 et mars 2009	Baclofène : 1 an - 25 patients : dose max de 3 mg/Kg/j - 18 patients : dose comprise entre 1 et 2,5 mg/Kg/j	- posologie - consommation d'alcool - tolérance	26 patients (48%) : arrêt ou diminution de la consommation alcoolique en dessous des recommandations de l'OMS 8 patients (15%) : arrêt du traitement à cause d'effets indésirables	A la posologie de 3 mg/Kg/j : suppression complète et prolongée du craving (meilleure prévention des rechutes)	Nécessité d'études randomisées pour confirmer ces conclusions
Addolorato G et al. Baclofène efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized study. 2002 [68] Italie Etude randomisée en double aveugle versus placebo	39 alcoolodépendants - Groupe baclofène : 20 patients (âge moyen 45,8 ans, consommation journalière moyenne 17,6 verres, durée d'addiction moyenne 12, 6 ans) - Groupe placebo : 19 patients (âge moyen 48,8 ans, consommation journalière moyenne 10, 7 verres, durée de l'addiction moyenne 11 ans)	30 jours de traitement Baclofène: 15 mg/j les 3 premiers jours puis 30 mg/j pendant 27 jours + support psychologique à chaque visite	A chaque consultation externe hebdomadaire: - Consommation d'alcool - Abstinence : auto-évaluation, entretien avec un membre de la famille, concentration d'alcool dans le sang et la salive, marqueurs biologiques - Durée d'abstinence cumulée : nombre total de jours d'abstinence - Craving : OCDS - Changement des troubles affectifs : état d'anxiété et dépression	Diminution de la consommation d'alcool dans le groupe baclofène Abstinence à 1 mois : - Groupe baclofène: 70% - Groupe placebo: 21% Durée d'abstinence cumulée 3 fois plus importante dans le groupe baclofène /groupe placebo Réduction du craving pour l'alcool et de l'anxiété plus importante dans le groupe baclofène/groupe placebo Pas de différence significative par rapport au symptôme dépressif	Efficacité de faibles doses de baclofène dans l'induction et le maintien de l'abstinence grâce aux propriétés anti-craving du baclofène par rapport à un placebo	Faible durée d'observation Faible nombre de sujets
Addolorato G et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol dependent patient with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. 2007 [69] Italie Etude randomisée en double aveugle versus placebo	84 patients alcoolodépendants, cirrhotiques, sevrés par Diazépam -Groupe baclofène : 42 patients (âge moyen 49 ans, durée moyenne de l'addiction 22 ans) - Groupe placebo : 42 patients (âge moyen 49,5 ans, durée moyenne de l'addiction 22 ans)	12 semaines de traitement Baclofène : 15 mg/j les 3 premiers jours puis 30 mg/j + support psychologique à chaque visite	A chaque consultation externe : - observance - effets indésirables - abstinence et durée cumulée d'abstinence : auto-évaluation, entretien avec un membre de la famille, taux d'alcool dans le sang et dans l'urine - Taux rechute - Craving : OCDS - Enzymes hépatiques + marqueurs biologiques	-Nombre de patients abstinentes plus important dans le groupe baclofène : 71% contre 29 % - Durée d'abstinence cumulée plus importante dans le groupe baclofène - Taux rechute : plus important dans le groupe placebo que le groupe baclofène - Avec le baclofène : diminution des marqueurs ALAT, bilirubine, INR, gammaGT ; augmentation de l'albumine - pas d'effets indésirables sérieux, ni d'hépatotoxicité	Le baclofène peut jouer un rôle important dans la prise en charge des patients alcoolodépendants souffrant de pathologies hépatiques graves grâce à son action anti-craving et à son profil de sécurité	Nombre de sujets faible Durée étude courte Taux d'abstinence dans le groupe placebo relativement bas Co-morbidités associées non prises en compte

Etudes	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Déroulement de l'étude/ Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
Garbutt JC. et al. Efficacy and Safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2010 [70] Etats-Unis Etude randomisée en double aveugle versus placebo	80 patients alcoolodépendants - Groupe baclofène - Groupe placebo	12 semaines de traitement Baclofène: 30 mg/j + 8 sessions de soutien psychosocial (BRENDA)	- Pourcentage de jours de forte consommation (consommation supérieure ou équivalente à 5 verres/j) - Craving - Anxiété	Pas de différence concernant : - le pourcentage de jours de forte consommation - le pourcentage de jours d'abstinence - le délai de rechute - le craving - l'anxiété Diminution anxiété sous baclofène	Pas de supériorité du baclofène par rapport au placebo dans la prise en charge de l'alcoolisme dans cette étude	
Addolorato et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2011 [71] Italie Etude randomisée en double aveugle versus placebo	42 patients alcoolodépendants -Groupe Placebo : 14 -Groupe Baclofène B10 : 14 - Groupe Baclofène B20 : 14	12 semaines de traitement -Groupe B10 : 10 mg 3X/j - Groupe B20 : 20 mg 3X/j	Nombre de boissons consommées par jour après traitement comparé au nombre de boissons consommées par jour pendant les 28 jours précédents l'étude	Comparé au groupe placebo, - Patients du groupe B10: réduction de 53% du nombre de boissons consommées par jour - Patients du groupe B20: réduction de 68% du nombre de boissons consommées par jour	L'effet du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance est dose-dépendant	Faible nombre de patients Durée de l'étude courte
Evans SM. et al. Acute Interaction of Baclofen in Combination with Alcohol in Heavy Social Drinkers. 2009 [72] Essai thérapeutique en double aveugle	18 consommateurs excessifs, non dépendants Age moyen = 28,9 ans Nombre de boissons consommées par semaine = 28 - Groupe avec boissons alcoolisées - Groupe placebo	Baclofène : 40 ou 80 mg dans les 2 groupes	- Pulsations cardiaques - Pressions artérielles diastoliques et systoliques - Craving : (P)ACS - Symptômes, sédation, humeur, effets indésirables, performances - Profils de sécurité du baclofène - Profils d'abus du baclofène	- Augmentation modeste des pulsations cardiaques et de la pression artérielle sous baclofène - Augmentation de la sédation et altération des performances - Pas d'autres effets indésirables - Pas d'augmentation des effets subjectifs positifs induits par l'alcool - Potentiel d'abus minimal - pas de modification du craving	Tolérance et sécurité du baclofène en association à des doses toxiques d'alcool	Patients non alcoolodépendants Faible nombre de patients Effets peuvent être différents si administration chronique du baclofène (ici seulement administration aigüe) Pas d'auto-administration de l'alcool

Etudes	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Déroulement de l'étude/ Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
<p>Dore GM and al. Clinical Experience with Baclofen in the Management of Alcohol-Dependent Patients with Psychiatric Comorbidity: A Selected Case Series. 2011 [73] Série de cas cliniques</p>	<p>13 patients alcoolodépendants Pathologies psychiatriques associées Echecs ou contre-indication des autres traitements pour l'alcoolodépendance</p>	<p>Baclofène : de 30 à 275 mg/j + Autres traitements psychiatriques</p>	<p>- Consommation d'alcool et abstinence - Effets indésirables</p>	<p>Effets indésirables communs à faible dose : somnolence et fatigue Autres effets indésirables : - 1 patient à 120 mg/j: mal de dos sévère réversible - 1 patient à 275 mg/j : somnolence, vertiges et incontinence Chez 7 patients : périodes d'abstinence significatives 1 patient : Réduction de la consommation à un niveau non problématique 2 patients : overdose avec antidépresseurs associés au baclofène mais rétablissement complet</p>	<p>Difficile de conclure sur l'efficacité du baclofène (nombreux biais) Prudence recommandée chez ces patients</p>	<p>Baclofène associé à d'autres traitements psychiatriques = biais d'interprétation Pas de groupe de contrôle ou de comparaison</p>

En plus de ces études, trois cas cliniques portant sur l'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence ont été rapportés.

Le premier est celui d'Olivier Ameisen détaillé précédemment.

Le second est celui d'un homme de 59 ans, alcoolodépendant, souffrant de troubles dépressifs majeurs [35]. Plusieurs médicaments utilisés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance et plusieurs psychothérapies ont été testés sans succès chez cette personne, conduisant à la prescription de baclofène. A 100 mg par jour, le patient a rapporté une réponse entièrement satisfaisante puisque sa consommation était contrôlée et occasionnelle.

Après une tentative d'arrêt ayant entraîné une rechute dépressive, un traitement antidépresseur à base de paroxétine a dû être associé au baclofène pour prendre en charge l'anxiété et la dépression.

Aucun phénomène de tolérance n'a été développé. Utilisée à hautes doses, cette molécule a été supportée pendant plus de dix mois sans effets indésirables significatifs.

De hautes doses de baclofène permettent donc une suppression complète et prolongée des symptômes associés à l'alcoolodépendance et du craving.

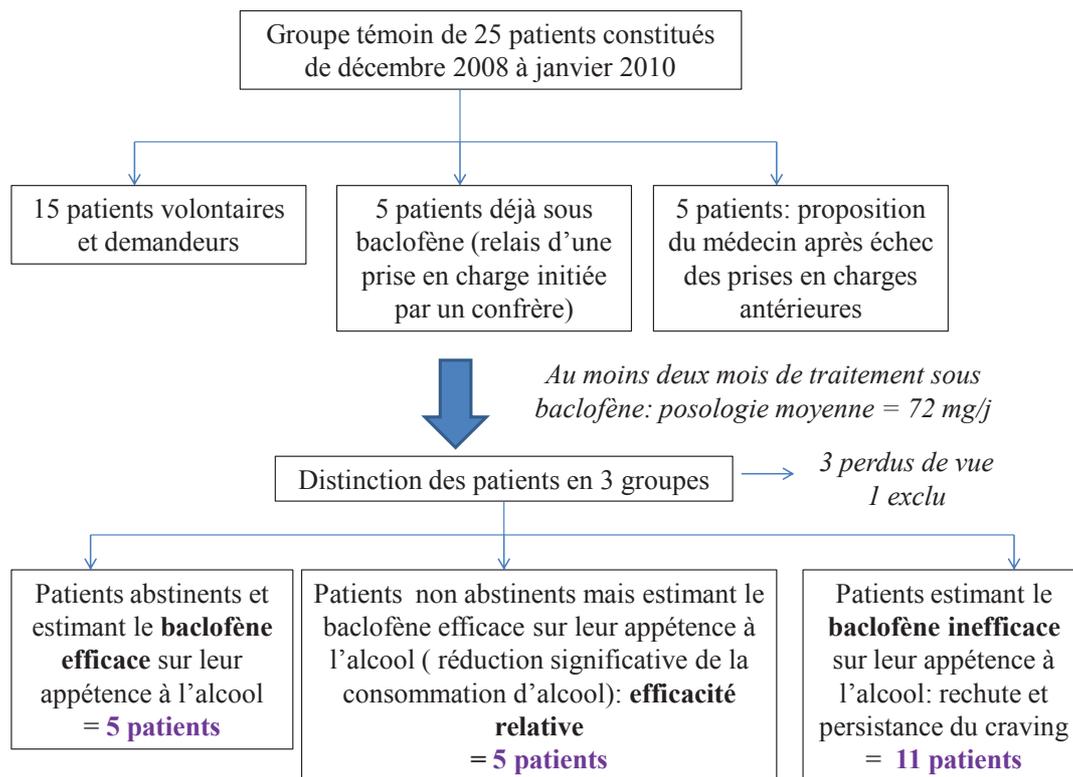
Enfin, un troisième cas publié en 2007 confirme les conclusions des deux précédents [74][7]. Chez un patient alcoolodépendant et schizophrène, le baclofène permet la suppression de la consommation alcoolique et du craving. En effet, en utilisant le baclofène à raison de 30 mg/jour, le patient est resté abstinent pendant 18 semaines. A la fin de ces 18 semaines, il a consommé une boisson alcoolisée entraînant une augmentation de la posologie à 75 mg/jour. Après un an de traitement, cette personne n'a consommé qu'une seule boisson alcoolisée. Avant administration du baclofène, son score de craving (OCDS) était de 34. Il est passé à moins de 10 sous traitement.

**Tableau 9 : Résumé des « case report » sur le baclofène utilisé pendant la phase de maintien de l'abstinence**

Études	Patient	Historique médicamenteux	Traitement par baclofène	Critères d'évaluation	Evolution/Conclusion	Limite de l'étude
Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. 2005 [34]	Homme de 50 ans Alcoolodépendant + troubles anxieux comorbides (critères DSM-IV) Consommation journalière : environ 750 ml de scotch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disulfiram</li> <li>- Naltrexone</li> <li>- Acamprosate</li> <li>- Topiramate</li> <li>- Buspirone</li> <li>- Valproate</li> <li>- Carbamazépine</li> <li>- Baclofène (180mg/j)</li> </ul> Thérapies cognitivo-comportementales, réunions des alcooliques anonymes	Auto-prescription : augmentation jusqu'à 270 mg/j en 5 semaines = dose supprimant le craving Diminution à 120 mg/j = dose d'entretien	Abstinence à l'alcool Evaluation personnelle : - indifférence envers l'alcool : craving, préoccupation et rêves d'alcool - anxiété, tension musculaire, qualité du sommeil, bien être général Effets indésirables Paramètres biologiques	Abstinence sans effort à 9 mois. Suppression craving + signes alcoolodépendances de façon complète et prolongée. Contrôle anxiété Amélioration sommeil et tension musculaire Effet indésirable : somnolence (disparition avec diminution posologie)	Case report Point de vue personnel Pas d'utilisation d'échelles validées pour évaluer craving, anxiété et dépression Possible effet placebo
Bucknam A. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. 2007 [35]	Homme 59 ans Alcoolodépendance + troubles dépressifs majeurs Consommation: 35 verres/semaine; jusqu'à 12 verres par occasion	Traitement antidépresseur : paroxétine, fluoxétine, citalopram, sertraline Réunions des alcooliques anonymes, thérapie cognitive et comportementale Acamprosate Naltrexone Topiramate	Baclofène 100 mg/j par voie orale + 40 mg en cas de stress + Traitement antidépresseur (paroxétine)	Craving Consommation alcoolique Effets indésirables	Réduction importante du craving Consommation contrôlée et occasionnelle (jamais plus de 12 verres/semaine ou 3/occasion) Traitement antidépresseur associé nécessaire Effet indésirable : faible relaxation, pas de sédation	Pas d'échelles pour évaluer le craving Case report Possible effet placebo
Agabio R. et al. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. 2007 [74]	Homme alcoolodépendant et schizophrène de 55 ans		Baclofène 30 mg/j pendant 18 mois puis augmentation à 75 mg/j	Craving : échelle OCDS Consommation alcoolique Effets indésirables	Suppression de la consommation et du craving pour l'alcool à un an de traitement par baclofène Effet indésirable : faible sédation au début du traitement puis disparition de cet effet secondaire	Case report

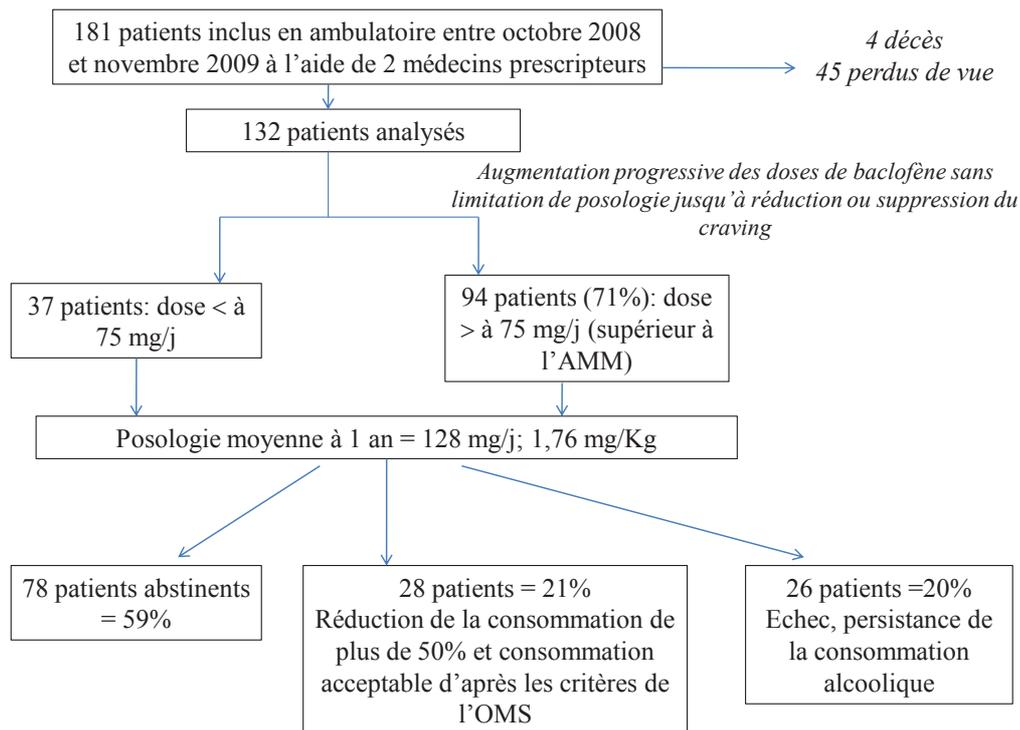
Récemment, trois thèses se sont intéressées au baclofène utilisé dans la dépendance alcoolique.

La première, présentée en décembre 2010, est un essai clinique ouvert sur 25 patients suivis au Centre de Cure Ambulatoire en Alcoolologie et Tabacologie d'Aubenas, en Ardèche [75]. Le but étant d'évaluer l'efficacité ou l'inefficacité du baclofène sur l'appétence à l'alcool à des posologies inférieures ou égales à 90 mg/j (sauf pour 3 patients). L'auteur a cherché également à comparer le baclofène aux précédentes médications ayant l'AMM et à évaluer la tolérance et l'observance des patients à ce nouveau traitement.



En considérant les 25 sujets inclus dans l'étude et l'abstinence comme critère d'efficacité, seul 20% des patients sont répondeurs. L'auteur conclut en une efficacité faible du baclofène, efficacité non supérieure à celle d'un placebo ou aux médications ayant l'AMM. Ces résultats ne permettent pas de considérer cette molécule comme un médicament « miracle », tout au moins à des posologies inférieures à 90mg/jour. Une pharmacodépendance induite par ce traitement, des troubles maniaques et des complications psychiatriques parfois sévères ont également été observés rendant sont utilisation d'autant plus difficile surtout en ambulatoire.

La seconde, présentée en avril 2011, est une étude prospective sur 132 patients suivis pendant un an, en ambulatoire, dans la région parisienne [76]. Le but étant de déterminer l'efficacité et la tolérance d'un an de traitement par baclofène prescrit à hautes doses.



Un an après son instauration, le baclofène a donc permis à 80% des patients d'obtenir une consommation acceptable (dont environ 60% de patients abstinents). Ces résultats sont corrélés à une diminution du craving. Ceci montre que le baclofène permet une maîtrise de la consommation sans tomber dans l'excès et remet donc en question le principe de l'abstinence totale.

Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement. Les plus fréquents sont : la fatigue, la somnolence, l'insomnie, les vertiges, les troubles digestifs et les troubles sexuels. Ils peuvent être à l'origine de certains échecs et de l'inefficacité du traitement.

La troisième, présentée en juillet 2011, est une étude qualitative descriptive de 13 cas, après entretiens semi-dirigés individuels en face à face [77]. Le but étant de s'intéresser plus particulièrement aux ressentis des patients vis-à-vis du traitement par baclofène et à ses effets. La diminution du craving pour l'alcool est décrite très largement par les patients. Celle-ci s'exprime soit par une indifférence totale pour l'alcool, soit par une diminution permettant une abstinence ou une réduction des consommations (consommations contrôlées).

Le baclofène a un effet anxiolytique, un effet stabilisateur de l'humeur chez ces patients qui peut être éventuellement à l'origine de son efficacité. En effet, l'auteur décrit un profil de « bon répondeur » au baclofène qui est un patient souffrant d'anxiété majeure accompagnée de crises d'angoisse. La prise en charge de l'alcoolodépendance nécessiterait donc une prise en charge personnalisée en définissant pour chaque traitement les critères prédictifs de réponse.

Il ressort également la notion de la dose seuil avec une posologie efficace variable et non prévisible d'un patient à l'autre.

Comme dans les autres études, les effets indésirables sont souvent transitoires et bénins. Ceux-ci apparaissent surtout à l'initiation du traitement ou pour des posologies élevées. Afin de les éviter, une augmentation progressive des doses et une diminution de la posologie s'avère souvent efficace. De plus, ceux-ci sont plus ou moins bien tolérés par les patients en fonction de leurs motivations et objectifs.

Par rapport aux dépendances aux opiacés et aux troubles du comportement, les résultats sont plus variables mais semblent tout de même intéressants.

Tableau 10 : Résumé des thèses sur le baclofène utilisé dans la phase de maintien de l'abstinence

Thèse	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
Bouzidi A., « Evaluation du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (à partir d'un essai clinique ouvert) », 2010 [75] Essai clinique ouvert	25 patients (de 28 à 68 ans) : 7 femmes, 18 hommes Absence de contre indication au baclofène, pas d'insuffisance rénale, pas de cirrhotiques, pas d'antécédents notables sévères, Absence de troubles graves de la personnalité	Baclofène : 15 mg/j les 3 premiers jours, puis 30 mg/j les 3 suivants, puis 45 mg/j, puis 60, 75 et 90 mg/j (augmentation de 3X 5mg tous les 3 jours)  Recherche de la dose seuil ayant une action sur l'appétence à l'alcool sans dépasser 90mg/j Posologie moyenne : 72 mg/j	- critère d'efficacité : abstinence avec baisse ou diminution du craving - critère d'échec : absence d'effet sur l'appétence à l'alcool 1 à 2 consultations mensuelles : Effets indésirables, constatations cliniques, ressentis des patients, observance + surveillances hémodynamique, biologique et psychiatrique + tenue par les patients d'un journal	Critères d'efficacité : abstinence = 20% de répondeurs Critère d'efficacité : baisse et/ou disparition de l'appétence à l'alcool = 40% de répondeurs - Apparition d'une pharmacodépendance chez 7 patients - Accès maniaques chez 12 patients - Augmentation du craving chez 5 patients - Augmentation des consommations chez 5 patients	Le baclofène ne peut pas être considéré comme un produit « miracle ». Efficacité non supérieure aux médicaments « anti-craving » ayant une AMM et plus dangereux	- Pas d'études statistiques rigoureusement épidémiologiques -Baclofène utilisé à de faibles doses - Faible nombre de patients

Thèse	Nombre de patients inclus dans l'étude	Traitement	Critères d'évaluation	Evolution	Conclusion	Limite de l'étude
Alexandre – Dubroeuq C., « Alcool et Baclofène : étude prospective sur 132 patients suivis pendant un an en ambulatoire », 2011 [76] Etude prospective	132 patients suivis pendant au minimum un an : 49 femmes et 83 hommes Age moyen = 47,3 ans Consommation journalière moyenne = 182 grammes - 106 patients : pathologies psychiatriques associées - 100 patients : poly-addiction - 8.5% traitement antérieur contre l'alcoolisme	Baclofène Posologie moyenne à 1 an = 128 mg/j ; 1,76 mg/Kg 100 patients sous traitement psychotrope associé Pas de sevrage avant la mise en place du traitement par baclofène	- Posologie efficace - Dose maximale - Effets indésirables - Craving (échelle visuelle numérique) - Marqueurs biologiques	A 1 an (perdus de vue non inclus dans résultats): - 59% d'abstinents - 21% réduction d'au moins 50% de la consommation alcoolique et consommation acceptable - 20% d'échecs Diminution du craving chez 92% des patients 82% des patients : effets indésirables au début du traitement (le plus fréquent = fatigue, somnolence)	Efficacité du baclofène utilisé à hautes doses pour obtenir une consommation adaptée Bonne tolérance du baclofène utilisée à hautes doses	- Biais de recrutement : molécule connue et demandée par les patients - Biais d'intervention : les 2 médecins sont connus dans la prise en charge des addictions - Patients perdus de vue - Travail prospectif, ouvert, non comparatif et non randomisé
Sanglade O., « Baclofène, alcool et autres cravings : Intérêts et limites à partir de 13 entretiens qualitatifs », 2011 [77] Etude qualitative descriptive	13 patients alcoolodépendants + poly addiction + troubles du comportement + Echecs multiples de sevrage	Baclofène : Dose maximale observée = 300 mg/j Dose minimale observée = 20 mg/j 2 cas rencontrés : - Sevrage classique avant le traitement par baclofène - Pas de sevrage	- Efficacité ressentie du baclofène sur l'alcool et sur les autres addictions - Effets indésirables - Vécu des dépendants	- Diminution du craving pour l'alcool - Diminution de l'anxiété, stabilisation de l'humeur et détente musculaire - Effet dose dépendant variable et non prévisible - Effets indésirables souvent bénins et transitoires - Peu d'effet sur le tabagisme - Effets variables sur la dépendance aux opiacés et sur les troubles du comportement	Efficacité du baclofène dans la prise en charge de la dépendance alcoolique avec une satisfaction importante des patients. Nécessité d'une gestion personnalisée du traitement (posologie, effets indésirables)	- Etude descriptive - Biais de recrutement - Faible échantillon - Biais médiatique (patients motivés et volontaires) - Biais motivationnel pour la gestion des effets indésirables

## 1.4.8 Conclusions des études

### 1.4.8.1 Efficacité du baclofène

Après étude de la littérature, il est difficile de conclure sur l'efficacité du baclofène dans la phase de sevrage alcoolique. En effet, les études chez l'animal sont contradictoires et celles chez l'homme sont trop peu nombreuses et présentes de nombreux biais.

Chez l'animal, les études les plus récentes montrent tout de même une efficacité du baclofène dans la réduction des signes de sevrage (anxiété, agressivité, tremblements). Cette efficacité serait dose-dépendante.

Chez l'homme, quelques études préliminaires sont en faveur d'une efficacité du baclofène dans la phase de sevrage à la fois en prévention et dans le traitement du sevrage alcoolique.

Pour les auteurs, ceci est d'autant plus intéressant que les benzodiazépines, qui représentent le traitement de référence, sont associées à des effets indésirables et à un potentiel addictif. Cette efficacité pourrait s'expliquer par la diminution de l'activité du système GABAergique dans l'hyperexcitabilité du sevrage.

D'autres études, notamment des études cliniques contrôlées, sont nécessaires pour confirmer l'intérêt et l'innocuité du baclofène dans cette indication en le comparant au traitement de référence. Cependant les traitements utilisés actuellement dans la phase de sevrage sont efficaces. Du fait de leur utilisation pendant des courtes durées, le potentiel addictif des benzodiazépines est peu préoccupant. L'intérêt du baclofène dans cette phase n'est donc pas de première importance.

Un plus grand nombre d'études se sont intéressées au baclofène utilisé dans la phase de maintien de l'abstinence.

Chez l'animal, le baclofène serait efficace dans la prévention des rechutes. Il permettrait une diminution de la consommation et réduirait des propriétés renforçantes de l'alcool. Il supprimerait la motivation à boire de l'alcool chez des animaux « alcoolopréférants » de façon dose dépendante, à partir de 3 mg/Kg.

Il faut cependant noter que les études sont souvent réalisées par la même équipe ou avec des modes opératoires relativement similaires (utilisation seulement des rats). D'autres études utilisant d'autres animaux pourraient être utiles.

Chez l'homme, le baclofène à faible dose, permet, comme les autres traitements actuellement utilisés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, une diminution du craving et de la consommation alcoolique associée à une augmentation du taux d'abstinence.

A l'inverse, à dose élevée, il entraînerait une suppression complète et prolongée du craving. En effet, cette propriété anti-craving du baclofène est dose dépendante et apparaîtrait à partir de 1 mg/Kg. Le baclofène pourrait donc supprimer la motivation à consommer de l'alcool sans effort et jouer un rôle majeur dans la prévention des rechutes.

Cette molécule est associée également à une amélioration de l'anxiété et des troubles de l'humeur dans les différentes études, avec un effet plus contrasté sur le syndrome dépressif. Cette propriété anxiolytique du baclofène pourrait éventuellement être à l'origine de son

efficacité chez des patients alcoolodépendants présentant très fréquemment des comorbidités psychiques de type anxiété. La présence d'une telle anxiété pourrait être un facteur prédictif de réponse positive au baclofène.

De plus, la littérature permet de montrer un nouvel aspect dans la prise en charge de l'alcoolodépendance : en effet, le baclofène permettrait, chez certains patients, d'obtenir une consommation contrôlée et en dessous du seuil de recommandation de l'OMS, remettant en cause le dogme « zéro alcool » préconisé jusqu'à présent.

#### **1.4.8.2 Tolérance et effets indésirables**

Dans les études, le profil de tolérance du baclofène apparaît comme acceptable. En effet, aucun effet indésirable grave (mettant en jeu le pronostic vital) n'a été noté. Cependant, certains patients ont arrêté leur traitement ou n'ont pas pu augmenter les doses suffisamment pour obtenir un effet thérapeutique à cause de ceux-ci. Il semble qu'il soit plus ou moins bien toléré en fonction de la motivation des patients.

Celui qui ressort le plus fréquemment est la fatigue (la somnolence). Elle peut être gênante si elle est intense, prenant la forme de véritables attaques de sommeil accompagnée de vertiges et de malaises [78]. Certains effets secondaires comme des états confusionnels sont plus préoccupants. Il faut mettre en balance ces effets aux effets dévastateurs de l'alcool.

Ces effets indésirables apparaissent lors d'une augmentation trop rapide des doses au début du traitement ou à hautes doses. Pour les éviter, il convient d'augmenter lentement et progressivement la posologie lors de la mise en place du baclofène puis de diminuer la dose en cas de survenu de ceux-ci.

Aucun effet « plaisant » du baclofène n'a été noté dans ces études. Il n'y a pas eu d'addiction au baclofène : à son arrêt, les auteurs n'ont pas relevé de syndrome de sevrage. Il a un profil d'abus faible.

Le baclofène a également été testé pour la première fois chez des patients alcoolodépendants souffrant de cirrhose. Alors que les autres traitements pourraient, au vu de leur pharmacocinétique, aggraver les pathologies hépatiques, le baclofène est bien toléré par les patients cirrhotiques quel que soit leur stade A, B ou C de la classification de Child-Pugh. Il représente donc un espoir dans la prise en charge de ces personnes.

#### **1.4.8.3 Les limites**

Ces études présentent de nombreux biais méthodologiques rendant difficile toute conclusion définitive sur l'utilisation du baclofène dans la dépendance alcoolique.

Le nombre de patients testés est faible et la durée des études courtes. Ceci est particulièrement problématique puisque l'alcoolisme est une pathologie chronique. Il faudrait des études beaucoup plus longues d'au moins six mois à un an.

Il y a peu d'études randomisées en double aveugle.

Les données disponibles dans la littérature proviennent souvent de la même équipe italienne. Une autre équipe a également publié : elle a montré des effets contradictoires quant à l'efficacité du baclofène.

Peu d'études prennent en compte les co-morbidités psychiatriques pourtant fréquentes chez les patients alcoolodépendants.

Des essais cliniques contrôlés randomisés incluant un grand nombre de patients sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de la dépendance alcoolique. Il est également nécessaire de confirmer sa tolérance et de définir une posologie, une durée de traitement et le profil des patients répondeurs.

#### **1.4.8.4 Mécanisme d'action du baclofène**

Une autre question concernant le mécanisme d'action du baclofène est également soulevée. Plusieurs hypothèses sont avancées :

Le baclofène est un agoniste puissant et stéréo sélectif des récepteurs GABA<sub>B</sub>, alors que les autres médicaments agissent sur le récepteur GABA<sub>A</sub>.

Le baclofène supprimerait la libération de dopamine induite par l'alcool dans le noyau accumbens [79]. Les récepteurs GABA<sub>B</sub> seraient localisés dans l'aire tegmentale ventrale sous corticale (ATV) et contrôlèrent les neurones dopaminergiques mésolimbiques qui sont impliqués dans la régulation de la consommation d'alcool et dans les propriétés de renforcement de l'alcool. Leurs activations par le baclofène entraîneraient une action inhibitrice directe et indirecte sur les neurones dopaminergiques expliquant la capacité du baclofène à supprimer la libération de dopamine induite par l'alcool. Ceci expliquerait aussi sa capacité à bloquer les effets renforçant de l'alcool.

Comme nous l'avons dit précédemment, il s'agit d'un agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>. Il existe un autre agoniste GABA<sub>B</sub> non disponible en France : l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) également appelé « drogues des violeurs » [78][80]. Il est produit naturellement en petite quantité dans l'organisme. Ces effets ressemblent à ceux du baclofène puisqu'il diminue le craving pour l'alcool chez des patients alcoolodépendants. Il possède également des propriétés sédatives, myorelaxantes et anxiolytiques. Cependant, contrairement au baclofène, il possède plusieurs sites d'action pouvant être responsables du développement d'une dépendance. Pour Ameisen, l'alcoolisme pourrait résulter d'un défaut de production endogène de GHB qui pourrait être comblé par l'apport de baclofène [80].

D'après De Beaurepaire, le baclofène n'agirait pas sur le système dopaminergique impliqué dans le craving, site d'action de toutes les substances ayant des propriétés addictives [78]. Son action serait donc indépendante de ce système pourtant considéré comme ayant un rôle central dans le développement de l'alcoolodépendance et dans son traitement. Cependant, d'autres structures comme l'amygdale seraient mises en jeu. Le baclofène exercerait son effet thérapeutique en agissant sur les récepteurs GABA<sub>B</sub> présents dans le noyau basolatéral de l'amygdale, région du cerveau très impliquée dans l'anxiété. C'est grâce au contrôle des états anxieux que le baclofène permettrait une diminution des rechutes. En effet, l'anxiété pourrait influencer le craving en stimulant le sujet à boire, elle pourrait donc augmenter le risque de

rechute. L'action du baclofène ferait également intervenir des systèmes neuroendocriniens notamment le taux d'aldostérone qui influencerait le craving en jouant sur l'anxiété [81].

Plusieurs questions sont encore en suspend : Quel est l'effet de l'administration chronique de baclofène sur la transmission GABA<sub>B</sub>? Quelle est la spécificité du baclofène pour les récepteurs GABA<sub>B</sub> à très fortes doses ?

*Il reste donc de nombreuses zones d'ombre à explorer. Ceci explique la mise en place d'une étude visant à caractériser la prescription et les effets du baclofène dans le traitement des dépendances.*

## **2 MATERIELS ET METHODE :**

### **2.1 Objectifs de l'étude**

Les objectifs de cette étude sont :

- La caractérisation des prescripteurs de baclofène dans le cadre de la prise en charge des addictions, comme celles liées à l'alcool ou à d'autres produits.
- L'évaluation de la prévalence des médecins prescrivant le baclofène dans cette indication hors AMM.
- La caractérisation des patients recevant le baclofène pour le traitement de leurs dépendances de type alcool ou autres.
- La caractérisation des modalités de prescriptions du baclofène utilisé dans les dépendances: posologie utilisée, mise en place du traitement et des doses efficaces...
- L'évaluation des effets du baclofène dans cette indication : effets bénéfiques, effets indésirables, effets sur l'humeur, le comportement, le sommeil, la qualité de vie.

### **2.2 Type d'étude**

Il s'agit à la fois d'une enquête descriptive et d'une enquête évaluative.

L'enquête descriptive permet de caractériser les patients et les prescripteurs étudiés. Elle est de type transversale puisqu'elle étudie une population à un moment donné.

L'enquête évaluative utilise un modèle « avant-après ». Dans un même groupe de patients, on recueille des informations, à un instant donné, sur leur état avant et après la prescription de baclofène.

L'évaluation est faite par auto-questionnaires: un questionnaire est destiné aux prescripteurs et un second, anonyme, est destiné aux patients.

**Concernant les questionnaires destinés aux patients**, sont incluables les patients d'au moins 18 ans, traités par baclofène pour une addiction de type alcool ou autre, depuis au moins trois mois, à une dose considérée comme efficace dans cette pathologie (la posologie efficace n'est pas connue mais on peut la suspecter sur la base des études précédentes).

Sont exclus, les patients mineurs, les patients traités par baclofène depuis moins de trois mois afin de ne pas prendre en compte l'effet placebo pouvant exister au début du traitement ainsi que ceux ne bénéficiant pas d'une posologie efficace.

**Concernant les questionnaires destinés aux prescripteurs**, sont incluables les médecins prescrivant le baclofène, dans le cadre de la prise en charge d'une addiction de type alcool ou autre, à au moins un de leurs patients.

**Concernant l'enquête de prévalence**, sont inclus les médecins de la région Rhône-Alpes ayant une spécialisation en addictologie, les médecins hépato-gastro-entérologues et les médecins psychiatres du département de l'Isère.

## 2.3 Déroulement de l'étude

### 2.3.1 Procédure expérimentale

#### 2.3.1.1 Médecins prescripteurs

Pour envoyer les questionnaires aux médecins prescrivant du baclofène dans le cadre de la prise en charge d'une addiction, deux types de démarches ont été mises en place : une enquête de prévalence a été réalisée et des prescripteurs connus ont été inclus.

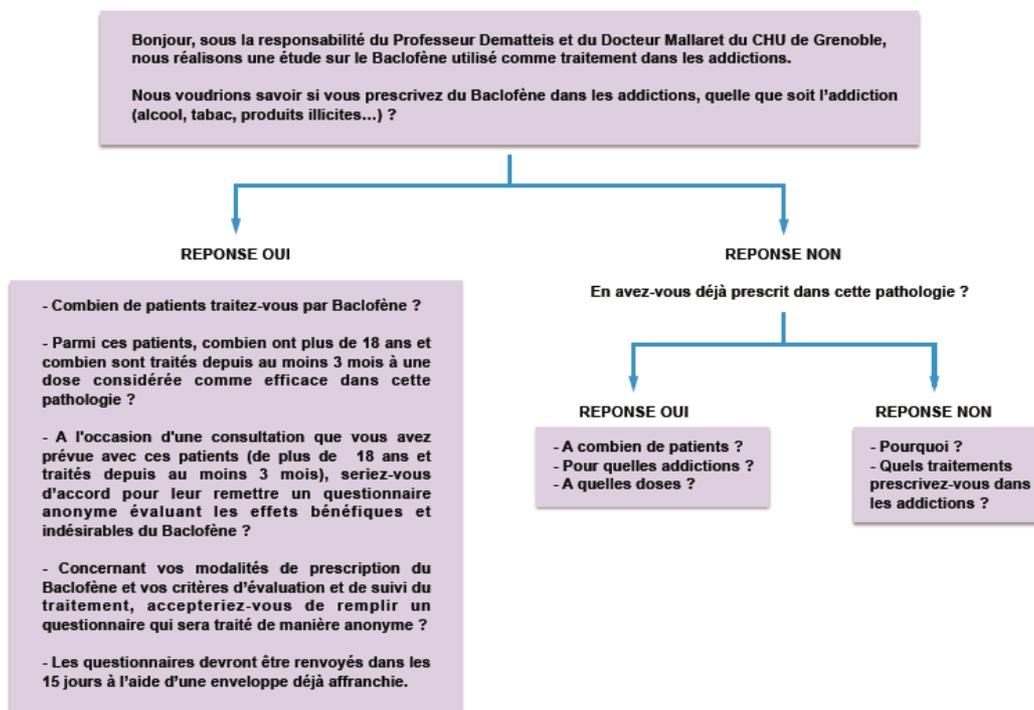
Pour réaliser une étude descriptive de prévalence, trois types de médecins susceptibles de prescrire du baclofène du fait de leur activité ont été recherchés sur le site de l'Ordre National des Médecins (<http://www.conseil-national.medecin.fr/>).

Les médecins de la région Rhône-Alpes ayant une spécialisation en addictologie ont été répertoriés. Dans la rubrique « rechercher un médecin » puis « recherche avancée » les paramètres suivants ont été rentrés :

En suivant la même démarche, les médecins hépato-gastro-entérologues et les psychiatres du département de l'Isère ont également été répertoriés.

Les médecins généralistes n'ont pas été inclus dans l'étude car ils sont trop nombreux dans le département de l'Isère.

Suite à cette recherche, tous les médecins ont été contactés par téléphone, en leur transmettant le message suivant :



Nous vous remercions de votre attention et de votre aide pour améliorer notre connaissance du traitement des addictions

En plus de ces médecins exerçant dans la région Rhône-Alpes, un médecin addictologue prescrivant le baclofène chez de nombreux patients a été contacté pour participer à cette étude. Il s'agit du Docteur Pascal Gache, exerçant en Suisse, à Genève, spécialiste des addictions.

Un médecin généraliste (ne correspondant pas aux critères de l'enquête téléphonique) exerçant dans la région Grenobloise et prescrivant le baclofène a également été contacté.

Suite à leurs accords, des questionnaires leurs ont été également proposés.

Ces questionnaires, accompagnés d'une lettre explicative (*voir annexe 7.7*), ont été envoyés par la poste accompagnés d'une enveloppe retour pré- affranchie au tarif international (*voir annexe 7.9*). Celles-ci sont adressées au centre de pharmacovigilance du CHU de Grenoble.

### **2.3.1.2 Patients**

Les questionnaires « patients » ont été envoyés aux médecins afin qu'ils les distribuent à leurs patients au cours d'une consultation. Ceux-ci sont accompagnés d'une lettre explicative (*voir annexe 7.8*) ainsi que d'une enveloppe retour pré- affranchie au tarif international (adressée au centre de pharmacovigilance du CHU de Grenoble) pour retour.

Le questionnaire n'est pas rempli en présence des médecins mais à domicile. Il est bien précisé aux patients que ce questionnaire est complètement anonyme. La durée approximative pour le remplir leur est précisée. Ce questionnaire est composé de deux parties pouvant ne pas être complétées au même moment.

## **2.3.2 Auto-questionnaires**

### **2.3.2.1 Construction d'un auto-questionnaire**

#### **2.3.2.1.1 Généralités :**

Le questionnaire est une manière de recueillir des informations qui permettront de tester (confirmer ou infirmer) une hypothèse. L'idée est de formuler des questions dont les réponses pourront guider ces hypothèses.

Le choix de la population est fait en fonction de l'hypothèse à tester et aura donc des caractéristiques communes.

Dans l'auto-questionnaire, les questions sont remplies par les patients sans accompagnement d'une autre personne. Ils peuvent être donnés en mains propres ou par courrier.

#### **2.3.2.1.2 Avantages et inconvénients de l'auto- questionnaire :**

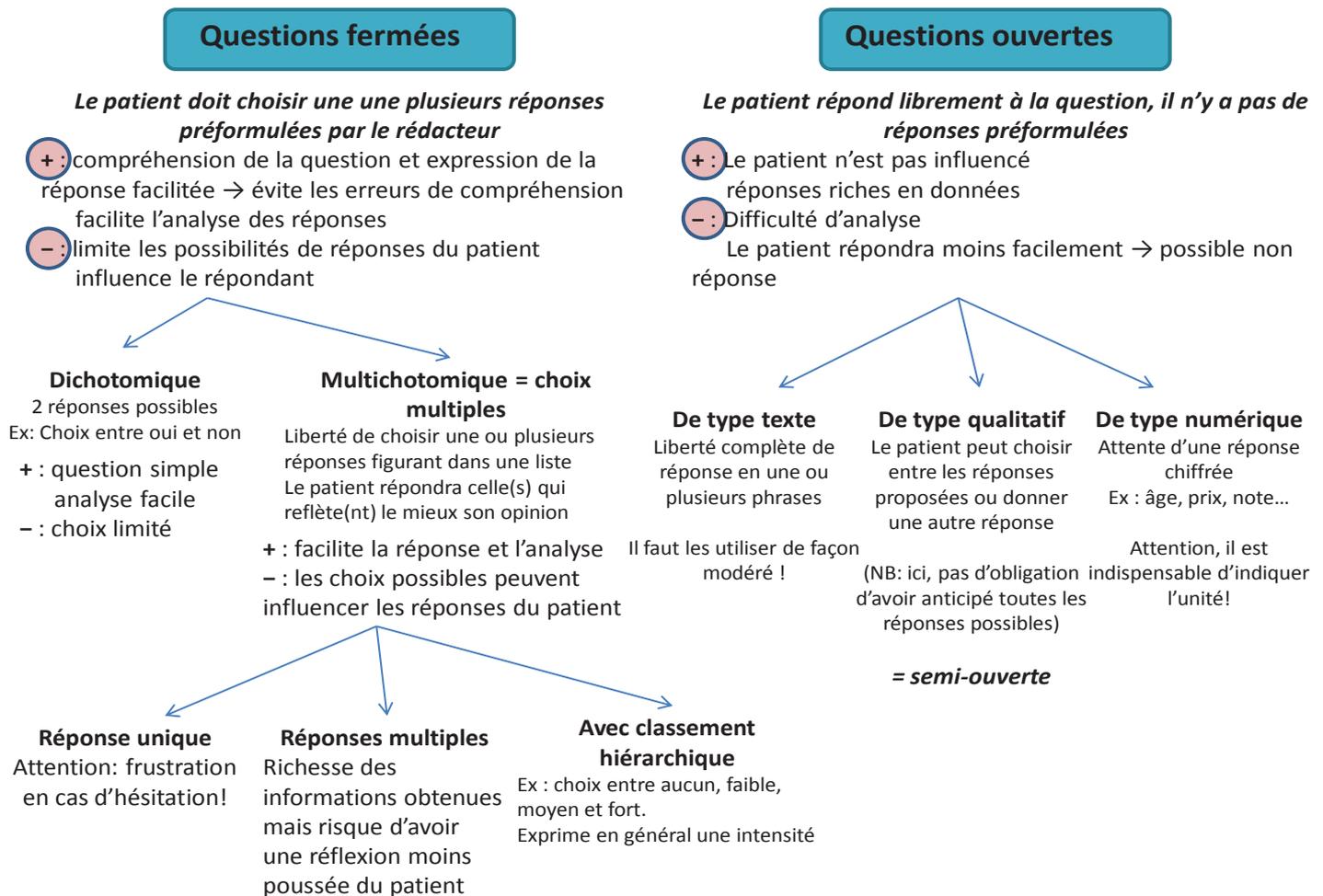
Les avantages de ce type de questionnaire sont nombreux:

- Ils sont peu coûteux
- Les personnes interrogées peuvent être nombreuses
- Ils sont anonymes

Ils existent cependant des inconvénients :

- Ils sont impersonnels
- Le taux de réponse en général faible
- Il y a possibilité de non remplissage de tout le questionnaire
- Les circonstances de remplissage sont inconnues.

### 2.3.2.1.3 Types de questions :



### 2.3.2.1.4 Validation du questionnaire :

Le questionnaire est un outil qui doit être fiable et valide. Avant son utilisation, il doit être évalué :

- Validité : Les items doivent explorer ce à quoi on veut apporter une réponse et bien représenter le contenu abordé dans le test.
- Fiabilité : Les items du questionnaire doivent être comprises de la même manière par tout le monde, ceci est d'autant plus vrai pour un auto-questionnaire car le patient n'est pas accompagné d'une personne qui pourrait lui expliquer. Les termes employés doivent être

précis et adaptés à la population étudiée. Il ne faut aborder qu'une notion à la fois. De plus, le déroulement du questionnaire doit se faire avec une suite logique.

Il doit être préalablement testé par des personnes possédant les mêmes caractéristiques que la population choisie.

Le questionnaire a été testé sur notre entourage (famille, collègues...) et sur un patient, hospitalisé au CHU de Grenoble, présentant le même profil que la population choisie. Leurs avis quant à la compréhension du questionnaire ont été entendus, permettant d'effectuer des changements par rapport au questionnaire de départ. De plus, grâce à ces tests, la durée nécessaire au remplissage du questionnaire a pu être déterminée.

### **2.3.2.2 Questionnaire destiné aux médecins prescripteurs**

Ce questionnaire est construit selon un ordre chronologique logique (*voir annexe 7.10*).

Une partie concerne la caractérisation des prescripteurs ayant recours au baclofène dans le traitement des addictions.

Les premières questions permettent de recueillir des informations sur l'activité du prescripteur, notamment sa spécialité, ses diplômes complémentaires. Le lieu d'exercice est également demandé afin de déterminer s'il existe une prédominance géographique. Le médecin est interrogé sur son mode de travail: en réseau, en association avec d'autres confrères, en collaboration avec des addictologues. Toutes ces informations permettront d'avoir des renseignements sur les médecins utilisant cette molécule hors AMM.

Une deuxième partie concerne la caractérisation des prescriptions de baclofène dans la prise en charge des dépendances.

Un tableau permettra d'identifier, pour chaque médecin, le nombre de patients qu'il traite par baclofène et pour quel type d'addiction. Ce nombre pourra être comparé au nombre de patients traités par un autre traitement que le baclofène. On pourra ainsi déterminer, pour chaque médecin prescripteur, la place du baclofène par rapport aux autres thérapeutiques existantes. D'autres informations recueillies dans ce tableau serviront à calculer des taux d'incidences afin de déterminer s'il y a augmentation des prescriptions de baclofène dans la prise en charge des addictions.

On cherche à connaître les modalités de prescription pour chaque médecin : le type et la durée de l'addiction entraînant la prescription de baclofène, l'indication (sevrage, prévention des rechutes...), les critères de prescription, les prises en charges associées (médicamenteuses ou autres) et les fréquences de suivi. En l'absence d'AMM, aucune recommandation officielle concernant les posologies à utiliser, la gestion des changements de doses et les modalités de prises ne sont disponibles. Une grande partie du questionnaire est donc consacrée à ces différents points. Les études n'ont pas permis de déterminer une dose minimale ou une dose moyenne efficace, une durée de traitement et les modalités d'arrêts du traitement : les prescripteurs sont donc questionnés sur leur expérience clinique.

Certaines informations se recoupent avec les questionnaires patients mais les médecins ont une autre vision, une vision plus neutre. Ils vont synthétiser les données de l'ensemble de leurs patients (inclus dans l'étude).

On cherche également à connaître les critères et la fréquence des contrôles, permettant aux prescripteurs de décréter une efficacité ou une inefficacité thérapeutique. Ces critères peuvent être cliniques (consommation, craving, questionnaires standardisés...) ou biologiques (enzymes hépatiques, Numérotation Formule Sanguine...).

Le prescripteur doit évaluer l'amélioration globale du patient sous baclofène par rapport à la période qui a précédé l'instauration du traitement grâce à l'échelle CGI (Clinical Global Impression) [82]. Cette échelle comprend 10 points concernant l'amélioration clinique du patient consécutive au traitement. Il est demandé aux prescripteurs d'indiquer pour chaque point, le nombre de patients correspondant aux différentes situations en fonction du type d'addiction traité.

Plusieurs items sont consacrés aux éventuels effets négatifs du baclofène (effets indésirables fréquents, abus, dépendance, tolérance, sevrage lors de l'arrêt). Ils permettront de déterminer les profils de sécurité et de dépendance de cette molécule utilisée dans la prise en charge des addictions.

Pour terminer, une question ouverte est destinée à caractériser la place du baclofène dans la stratégie thérapeutique du prescripteur.

Comme nous l'avons vu précédemment, ce type de prescription doit être accompagné de la mention « prescription hors AMM » n'entraînant pas de prise en charge par la sécurité sociale. Le médecin est donc questionné sur le respect de cette réglementation et sur d'éventuels refus de délivrance dans cette indication.

### **2.3.2.3 Questionnaire destiné aux patients**

La première partie du questionnaire concerne la caractérisation des patients recevant le baclofène dans la prise en charge d'une addiction (*voir annexe 7.11*).

Les premières questions permettent de recueillir des informations socio-démographiques et médicales. L'item « Etes-vous en activité actuellement » va permettre d'avoir un renseignement important quant à la possibilité de continuer une activité professionnelle sous baclofène.

On cherche également à caractériser le type d'addiction des patients en les interrogeant sur les produits consommés, l'existence d'une éventuelle poly-addiction et l'existence d'une addiction comportementale.

L'addiction ayant motivée la prescription de baclofène est plus particulièrement investie à savoir quel est le type et le mode de consommation avant la prescription et les raisons de cette consommation.

La ou les prises en charges antérieures médicamenteuses, hospitalières, psychologiques ou autres et le mode de suivi viennent compléter la caractérisation du patient et de son addiction.

Toutes ces informations permettront éventuellement de faire ressortir certains critères prédictifs quant à l'efficacité du baclofène en définissant un « profil type » de patients répondeurs.

La suite du questionnaire concerne la caractérisation de la prescription du baclofène dans la prise en charge des addictions.

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'une molécule utilisée hors AMM dans la prise en charge des addictions et qui est très médiatisée depuis la sortie du livre d'Olivier Ameisen. Les premiers items permettent donc de recueillir des informations sur les circonstances relatives à la découverte du traitement par les patients et sur la manière dont ils se le sont procuré.

Le baclofène étant prescrit hors AMM dans cette indication, il n'existe aucune recommandation officielle quant aux posologies nécessaires, à la dose initiale et maximale à utiliser, à la mise en place du traitement, à la façon d'augmenter les doses pour obtenir une posologie efficace et aux modalités de prise. Il semble donc important de caractériser ces différents points en questionnant les patients sur leur propre expérience.

La mise en place d'une éventuelle dépendance au baclofène est évaluée à travers une série de questions visant à caractériser une dépendance. En effet, malgré l'absence de mise en évidence d'un profil d'abus du baclofène dans les études, il est important d'éclaircir ce point qui pourrait compromettre l'utilisation du baclofène si son emploi était associé à un transfert de dépendance d'une substance à une autre.

La durée du traitement n'étant pas non plus définie par des recommandations officielles ou des études, l'expérience des patients permettra d'avoir une idée plus précise des pratiques cliniques.

Il est nécessaire de caractériser les effets négatifs du baclofène qui doivent toujours être contrebalancés par les effets bénéfiques dans la prise en charge d'une pathologie. Le questionnaire comprend donc une partie sur les effets indésirables pouvant être rencontrés sous baclofène. Les effets indésirables recensés dans le Vidal® ont été listés afin d'aider les patients dans leur réponse tout en leur laissant la possibilité de compléter celle-ci. Le questionnaire a également cherché à déterminer si ces effets sont présents au moment où le patient répond ou s'il s'agit d'effets antérieurs. En effet, comme nous l'avons vu dans les études, les effets secondaires sont généralement présents en début de traitement, lors d'une augmentation trop rapide des doses ou lors de l'utilisation de posologies trop élevées. Leur fréquence et leurs effets gênants sont pris en compte puisque ceci peut avoir une importance considérable quant à la réussite du traitement. Afin d'évaluer la somnolence et la fatigue qui sont les deux effets indésirables les plus fréquents dans les études, le patient est questionné sur sa conduite automobile ou motorisée. Il s'agit d'un bon indicateur qui doit être associé à la poursuite ou non de l'activité professionnelle.

La gestion et l'évolution de ces effets font l'objet de plusieurs items. Les études préconisent une augmentation petit à petit de la posologie ou une diminution des doses en cas d'effets indésirables. De plus, dans ces études ou case report, les patients décrivent généralement une diminution de l'effet indésirable, voire une suppression de celui-ci en cas de diminution de la

posologie. Le questionnaire va donc permettre de caractériser les pratiques cliniques en cas d'effets indésirables et de confirmer ou infirmer les données de la littérature.

On a également cherché à déterminer si le baclofène pouvait entraîner un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de diminution brutale des doses.

Les effets bénéfiques du baclofène font l'objet d'une grande partie du questionnaire puisque son efficacité dans la prise en charge des addictions est au cœur des débats.

Les premières questions concernent la diminution ou l'arrêt de la consommation sous baclofène. Elles cherchent à déterminer la durée nécessaire sous traitement et les doses permettant d'obtenir ces effets.

La suite du questionnaire vise à évaluer le craving pour l'alcool (ou pour d'autres produits) ayant entraîné la prescription de baclofène. En effet, comme nous l'avons vu dans la littérature, cette envie impérieuse, obsédante ou compulsive de consommer est une des principales causes d'échec et de rechute. Le baclofène serait le seul à pouvoir supprimer complètement le craving à partir d'une certaine dose. Pour pouvoir faire une étude comparative « avant-après » la prescription du baclofène, il est demandé aux patients de répondre par rapport à leur état actuel au moment du remplissage du questionnaire (correspondant aux 7 derniers jours passés) et à leur état précédant cette prescription.

Cette évaluation passe par une série de tests standardisés :

- L'échelle temporelle d'intensité de l'appétence moyenne ETIAM [83]. Elle prend en compte l'intensité de l'appétence, côté de 0 à 5, sur sept périodes du nyctémère, permettant d'obtenir un score total compris entre 0 à 35. Elle est basée sur l'existence d'une variabilité de l'envie de boire et de l'effort demandé pour la contrôler selon le moment de la journée. Il a été montré que le moment le plus difficile pour les patients est entre 17 heures et le repas du soir. Cette échelle permet de repérer les moments de la journée où la consommation d'alcool est la plus tentante afin de déterminer les circonstances de déclenchement de l'appétence. Elle a été créée en 1999 pour fournir un outil clinique à la fois fiable et acceptable par les patients.
- L'échelle visuelle analogique (ordinal craving scale) : C'est une échelle unidimensionnelle comparable à celles utilisées pour mesurer les variations de la douleur. Il est proposé au patient de donner un chiffre à son désir de consommer. Ce chiffre est compris entre 0 et 10. Zéro correspondant à l'absence d'envie et dix à l'envie maximale. C'est un test facile à réaliser, rapide, qui permet de mesurer l'intensité d'un phénomène clinique, en l'occurrence ici l'envie pour le produit. Grâce à ce test il sera possible de quantifier numériquement le craving.
- Le dernier test est une série de quatre questions. Les trois premières évaluent l'intensité et la fréquence du désir ainsi que le temps passé à désirer le produit sur 24 heures. Le patient a le choix entre plusieurs items pour chaque question (une seule réponse possible par question). La dernière évalue le nombre de fois où le patient désire le produit en 24 heures.

Le questionnaire OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) complète cette évaluation de l'appétence. Il vise à quantifier les pensées obsédantes et les envies compulsives de

consommer de l'alcool [84][83]. C'est un auto-questionnaire composé de 14 items. Chaque item est composé lui-même de cinq sous-items auxquels sont associés des chiffres allant dans l'ordre de 0 à 4.

Les chiffres ne sont pas mentionnés sur le questionnaire afin de ne pas influencer le patient dans le choix de ses réponses. A la fin, un score sera calculé grâce à ces chiffres.

Un score permet de mesurer des phénomènes multidimensionnels. Il se calcule en cotant un certain nombre d'items puis en faisant la somme des notes attribuées. On obtient un score global. Le but du score est de refléter en un seul nombre toutes les composantes du phénomène étudié.

Ce questionnaire explore les différentes composantes du craving puisqu'il va permettre d'obtenir un score (PO) obsessionnel grâce aux questions 1 à 6 qui évaluent les pensées obsédantes de consommation et un score compulsif (EC) grâce aux questions 7 à 14 qui évaluent les envies compulsives de consommation. Nous obtiendrons également un score d'appétence global en ajoutant les deux scores précédents.

Plus le score PO est élevé, plus les pensées obsédantes sont importantes. Le score maximal est de 20. Il se calcule en retenant le score le plus élevé entre les questions 1 et 2, auquel on ajoute les scores des questions 3, 4, 5 et 6 soit  $PO = \max(q1, q2) + q3 + q4 + q5 + q6$  [84].

Plus le score EC est élevé, plus les envies compulsives sont importantes. Il se calcule en retenant le score le plus élevé entre les questions 7 et 8, entre les questions 9 et 10, auquel on ajoute les scores des questions 11 et 12, puis le score le plus élevé entre les questions 13 et 14 soit  $EC = \max(q7, q8) + \max(q9, q10) + q11 + q12 + \max(q13, q14)$  [84].

A la fin de cette première partie, on cherche à déterminer si le baclofène a des effets (amélioration ou aggravation) sur les addictions autres que celles ayant motivé la prescription de baclofène et sur les doses des médicaments éventuellement consommées dans le même temps. Dans certaines études, il est montré que le baclofène aurait également d'autres effets bénéfiques. Cette question est donc posée au patient.

Le patient est également interrogé sur ses autres traitements en cours (dénomination et posologies). Si certains ont été débutés en même temps que le baclofène, le patient doit le mentionner afin de déterminer si les résultats obtenus sont effectivement imputables au baclofène.

Pour finir, le patient peut s'exprimer librement dans un cadre dédié à cet effet.

La deuxième partie comporte une série de tests permettant la caractérisation des modifications de l'humeur, des comportements, du sommeil ainsi que de la qualité de vie du patient avant et pendant la prise de baclofène.

Le premier test cherche à évaluer l'*humeur* (anxiété et dépression) du patient. Il s'agit de l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) beaucoup utilisée à l'hôpital [85][86]. C'est un auto-questionnaire de 14 items (les 7 premières visant à étudier l'anxiété et les 7 suivantes la dépression) destiné à dépister rapidement ces deux troubles de l'humeur.

Pour chaque item, la réponse est cotée de 0 à 3 évaluant ainsi quantitativement l'intensité des symptômes.

Deux scores seront donc calculés : un score d'*anxiété* et un score de *dépression*. Des valeurs seuils ont été déterminées pour chaque score sachant que l'intervalle possible pour chaque échelle s'étale de 0 à 21 points.

Le second test est le questionnaire de BECK [87]. C'est une autre façon d'évaluer le *niveau de dépression* du patient à travers 13 items. Chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme (notés de 0 à 3). La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items (allant de 0 à 39). Plus la note est élevée, plus le patient est déprimé.

Les deux tests suivant mettent en évidence le comportement des patients.

Le premier est le test de Zuckerman composé de 40 items, il évalue la recherche de sensations. L'échelle exprime les goûts et envies des patients. Nous cherchons à savoir si le baclofène a un impact sur cet aspect.

Puis grâce au test BIS 11 (Barratt Impulsivity scale) comportant 30 questions fermées à choix multichotomique, avec classement hiérarchique de fréquence (jamais, occasionnellement, souvent, presque toujours), nous cherchons à étudier *l'impulsivité* des patients avant et après traitement [88]. Pour chaque item, chaque proposition de réponse est associée à un chiffre (1, 2, 3 ou 4).

Le 4 correspond à la réponse qui traduit l'impulsivité maximum et le 1 à peu d'impulsivité. Trois types d'impulsivité peuvent être distingués grâce à ce test : les difficultés de planification, l'impulsivité motrice et l'impulsivité cognitive.

Addiction et troubles du sommeil sont intimement liés (relation bidirectionnelle). Le questionnaire évalue les aspects qualitatifs et quantitatifs du sommeil. Le premier test évalue la qualité de sommeil du patient. Différents paramètres sont étudiés grâce à une association de questions fermées dichotomiques, multichotomiques et ouvertes de type numérique. On retrouve par exemple des questions concernant la latence d'endormissement, la présence ou non d'un sommeil réparateur, l'existence de pathologie telle que l'apnée du sommeil. Plusieurs questions visent à mettre en évidence cette pathologie caractérisée par des manifestations nocturnes comme les ronflements, les sensations d'étouffement, une activité motrice anormale, un sommeil fragmenté, une nycturie, une sudation nocturne. Il existe également des manifestations diurnes comme la somnolence, la fatigabilité, l'altération des fonctions cognitives (concentration, mémoire), les céphalées au réveil. En effet, un myorelaxant comme le baclofène peut aggraver l'apnée du sommeil.

L'échelle de somnolence d'Epworth permet de compléter cette évaluation en mesurant le niveau de somnolence diurne lors de certaines activités [89]. Elle permet de déterminer si le degré et la fréquence des périodes de somnolence nécessitent une prise en charge médicamenteuse. La probabilité de s'endormir est cotée de 0 à 3 en fonction du risque d'assoupissement.

Le questionnaire se termine avec une série de tests portant sur la qualité de vie ressentie par le patient :

- L'échelle de sévérité allant de 0 à 8 permet de voir si les activités du quotidien (travail, loisirs, sexualité..) sont perturbées et si le baclofène a pu permettre de retrouver des activités « normales ».
- Les deux questions suivantes permettent d'avoir une auto-évaluation du patient quant à son état de santé et à sa projection dans l'avenir.
- Un test constitué de quatre questions permet de mettre en évidence l'existence d'un éventuel syndrome des jambes sans repos qui peut affecter la qualité de vie et être à l'origine d'une insuffisance chronique de sommeil et d'une somnolence diurne. Il s'agit d'un effet indésirable pouvant apparaître sous baclofène. Il est défini par quatre caractéristiques nécessaires et suffisantes pour établir le diagnostic :
  - Intensité de désagréable à douloureux
  - Survenue en fin de journée
  - Provoquée par le repos
  - Calmé par le mouvement
- Le profil de santé de Duke ou Echelle de Duke est un outil comportant 17 questions permettant la mesure de la qualité de vie en lien avec la santé [90]. Les réponses combinées entre elles permettent d'avoir des informations sur les dimensions suivantes : physique, mentale, sociale, générale, santé perçue, estime de soi, anxiété, dépression, douleur et incapacité. A chaque choix est associé un chiffre (0,1,2) selon leur qualité croissante en terme de santé. On obtient ainsi pour chaque patient un score pour chaque dimension correspondant au degré de santé que perçoit le sujet.

## 2.4 Analyses Statistiques

Dans l'enquête téléphonique, qui est une étude descriptive, des prévalences sont utilisées. Les résultats sont exprimés en pourcentage.

Au vu du faible nombre de questionnaires retournés au moment de la rédaction de la thèse, aucune étude statistique n'a pu être réalisée.

## 3 RESULTATS :

Dans cette partie, sont présentés les résultats de l'enquête téléphonique et les résultats préliminaires des questionnaires patients et prescripteurs. Les autres seront réceptionnés progressivement, tabulés et analysés ultérieurement.

### 3.1 Résultats de l'enquête de prévalence

Toutes spécialités confondues, 339 médecins de Rhône- Alpes ont été répertoriés. Sur les 268 médecins ayant pu être contactés, seuls 18 d'entre eux prescrivent le baclofène dans les addictions : ils représentent 6,7% de l'ensemble des praticiens.

Les résultats sont ensuite présentés par spécialité.

#### 3.1.1 Résultats de l'enquête de prévalence chez les médecins ayant une spécialité en addictologie

L'addictologie n'est pas une spécialité à part entière, il s'agit d'une sous-spécialité. Certains médecins apparaissant ici pourront donc être retrouvés dans une autre spécialité.

Sur le site de l'ordre des médecins, il y a 58 médecins répertoriés comme ayant une activité en addictologie dans la région Rhône Alpes.

Les réponses de ces 58 médecins sont réparties dans le diagramme ci-dessous :

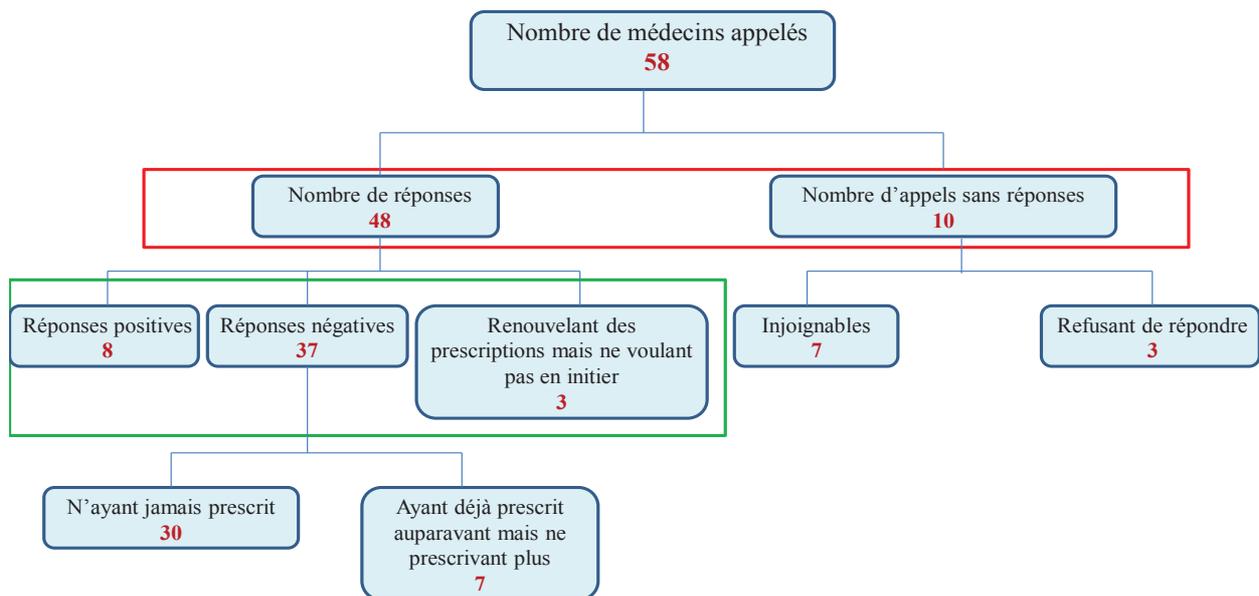
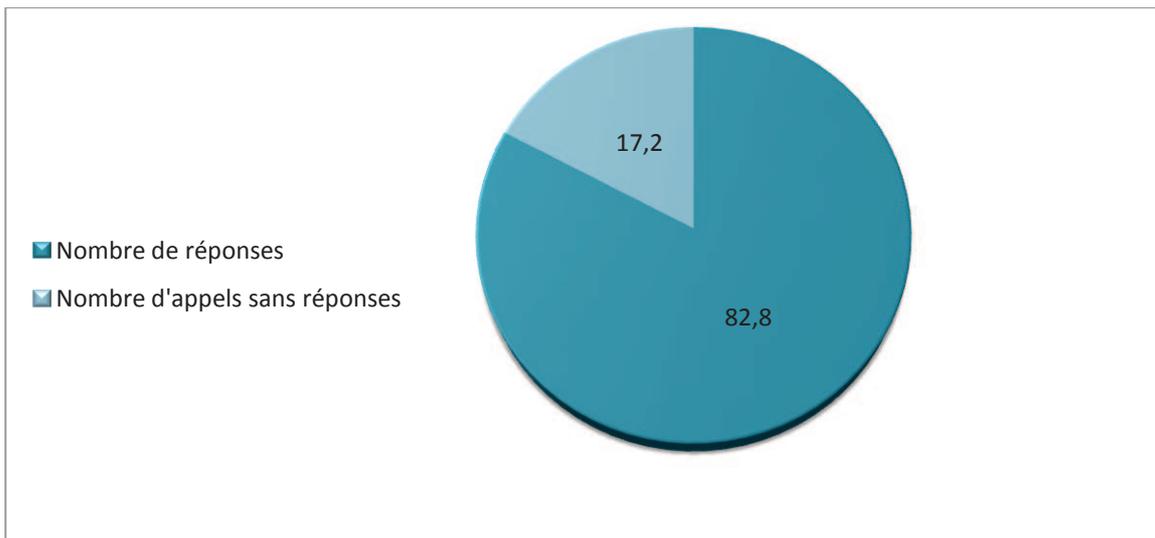


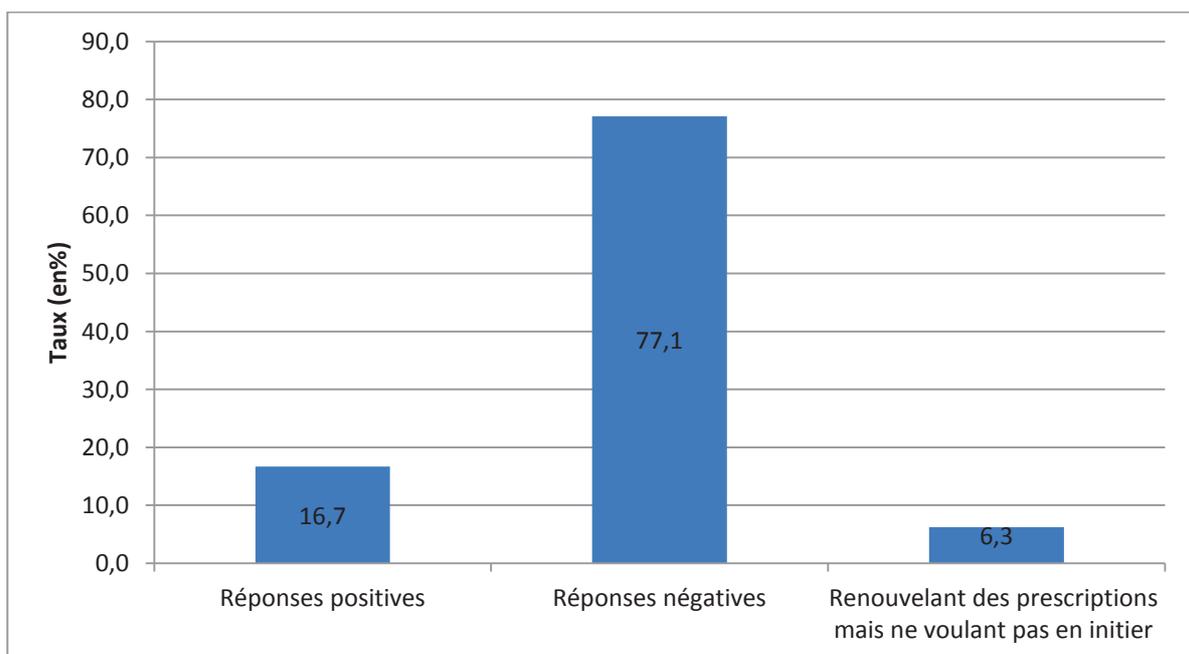
Figure 35 : Diagramme représentant les réponses des médecins addictologues de la région Rhône-Alpes à l'enquête de prévalence.



**Figure 36 : Taux de réponse suite à l'enquête téléphonique chez les médecins addictologues.**

Il y a environ 17% de « non réponse ». Cela peut représenter une perte d'information. Dans ce pourcentage sont comptabilisés les médecins refusant de répondre et les médecins injoignables (changement de lieu de travail, de numéro...). Les refus peuvent s'expliquer par le fait que les médecins sont généralement des personnes très occupées qui n'ont pas toujours le temps de répondre aux enquêtes.

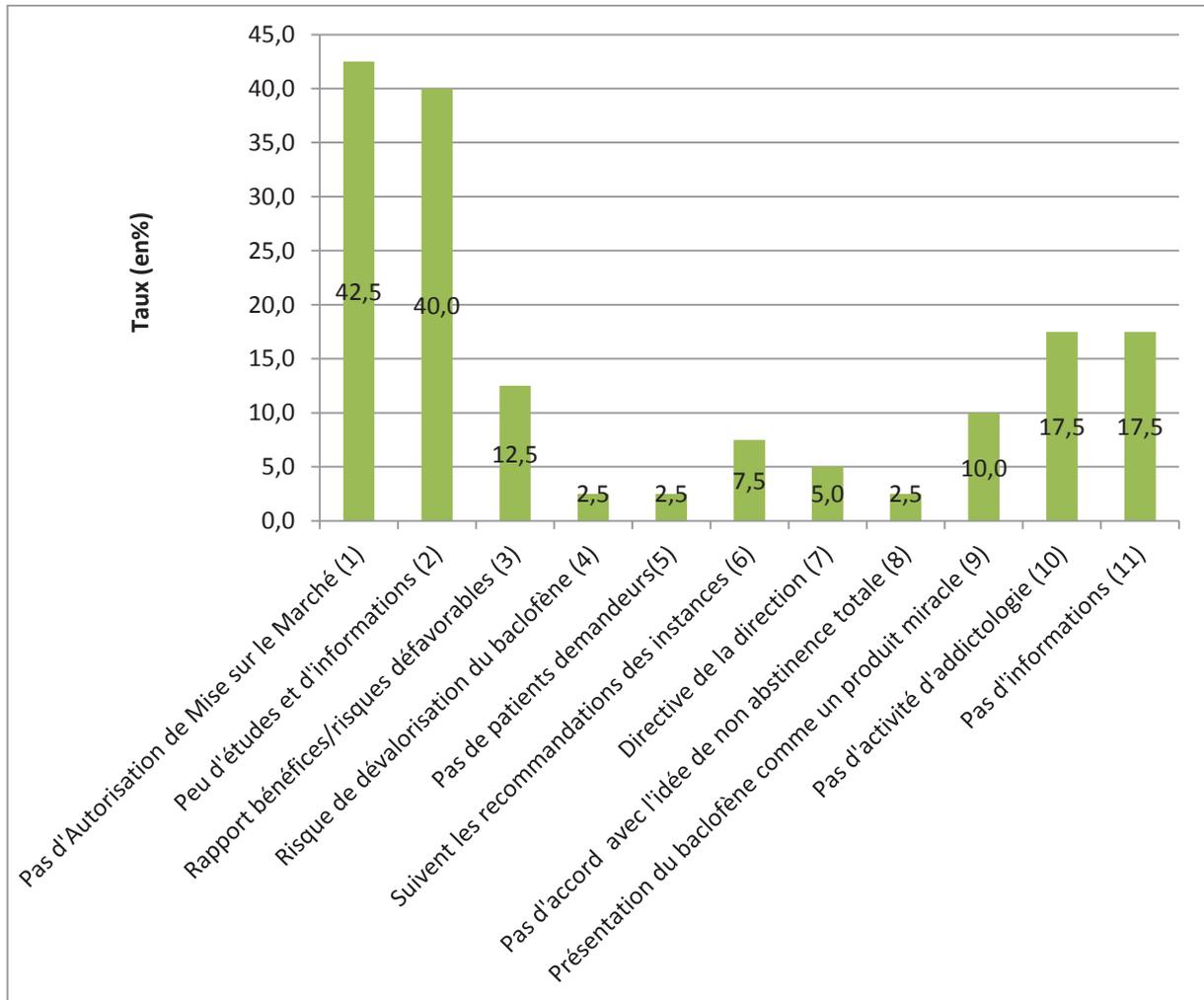
Le taux de réponses toutes confondues est de 82,8%. Ce taux relativement élevé permet d'avoir une bonne représentation de tous les médecins ayant une spécialité en addictologie en Rhône-Alpes.



**Figure 37 : Taux des différentes réponses obtenues chez les médecins addictologues ayant répondu à l'enquête.**

Dans ces 82,8% de réponses, il y a 16,7% de réponses positives soit 16,7% de médecins répondants qui prescrivent le baclofène contre 77,1% qui ne le prescrivent pas et 6,3% qui reconduisent des prescriptions mais qui ne veulent pas en initier.

Les raisons de non prescription sont répertoriées dans le graphique ci-dessous. Elles sont regroupées sous 11 items.



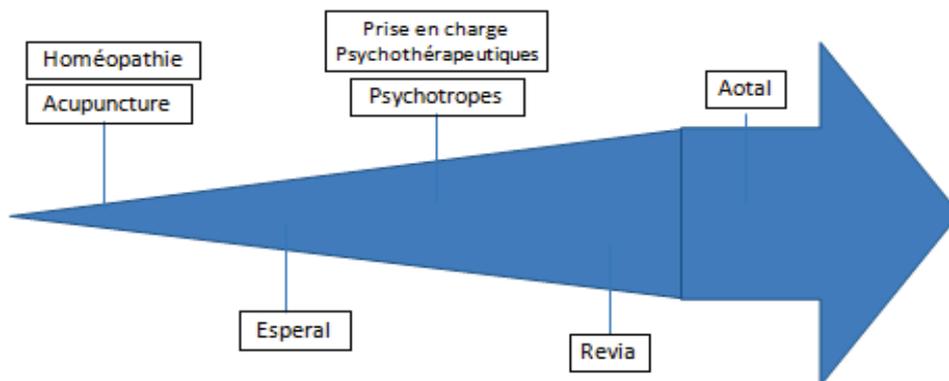
**Figure 38 : Taux des différentes causes de non prescription chez les médecins addictologues (médecins ne prescrivant pas ou ne voulant pas initier de prescription).**

- (1) 42,5% des médecins déclarent ne pas utiliser le baclofène du fait de l'absence d'AMM et donc de cadre réglementaire.
- (2) 40% sont dans l'attente d'études et estiment qu'ils n'ont pas assez d'informations et de données pour prescrire le baclofène.
- (3) Pour 12,5% d'entre eux, le rapport bénéfiques/risques est défavorable. Ceci est lié aux effets indésirables ou au manque d'efficacité du baclofène.
- (4) 2,5% des médecins parlent de dévalorisation de ce traitement en cas d'utilisation non cadrée.
- (5) 2,5% n'ont pas de patients les sollicitant pour obtenir le baclofène.

- (6) 7,5% suivent les recommandations des instances comme la Société Française d'Alcoologie (SFA) ou encore l'AFSSAPS.
- (7) 5% ont des directives provenant de la direction de l'établissement dans lequel ils travaillent leur recommandant de ne pas le prescrire. Il se dégage de toute responsabilité dans le cas contraire.
- (8) 2,5% ne sont pas en accord avec le concept de non-abstinence totale pouvant être obtenue grâce au baclofène.
- (9) Pour 10% des médecins interrogés, c'est la présentation du baclofène comme un produit miracle qui constitue un frein à sa prescription.
- (10) 17,5% des médecins n'ont pas d'activité d'addictologie. Les médecins interrogés pour cette première partie d'enquête sont des médecins qui ont une discipline complémentaire d'exercice en addictologie. Cela peut être des médecins généralistes, des psychiatres ou encore des hépato-gastro-entérologues. Certains d'entre eux ne font pas d'addictologie malgré l'obtention de cette discipline complémentaire. Ils préfèrent réorienter ce type de patients vers une structure spécialisée.
- (11) Il n'y a pas d'informations pour 17,5% des médecins. On retrouve deux cas de figure. Certaines fois les réponses sont obtenues par l'intermédiaire de la secrétaire ou de l'infirmière (après avoir consulté le médecin), ce qui ne permet pas d'obtenir les raisons de la non prescription. D'autres fois, les médecins ne donnent qu'une réponse partielle du fait de leur emploi du temps chargé.

Les deux items les plus cités par les médecins sont le manque d'AMM, d'études fiables et donc d'informations précises. Un nombre important de médecins n'a plus d'activité en addictologie. Le rapport bénéfices/risques défavorable est la 4<sup>ème</sup> cause de non prescription. On retrouve ensuite successivement les causes suivantes: la présentation « miraculeuse » du baclofène, le suivi des recommandations des instances, de la direction. Chacune des trois dernières causes n'est citée que par un seul médecin.

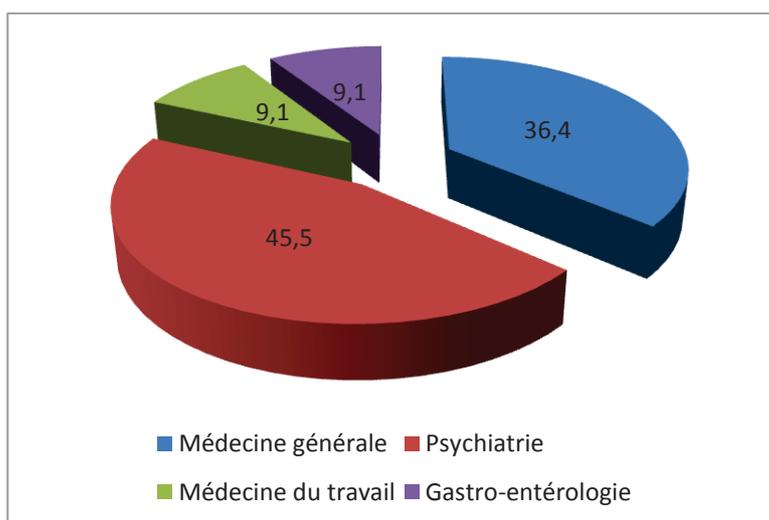
Une dernière question a été posée aux médecins ne prescrivant pas le baclofène : «Que prescrivez-vous dans les addictions? ». Il a été difficile de quantifier leurs réponses d'autant plus qu'ils répondaient souvent « je prescris le plus souvent Aotal® et quelque fois Révia® ». De plus, tous les médecins n'ont pas pris le temps de répondre à cette question. Une flèche représentant la fréquence relative de prescription paraissait donc préférable.



**Figure 39 : Principaux traitements utilisés chez les patients alcoolodépendants en phase de maintien de l'abstinence classés par ordre croissant.**

Aotal® est le médicament le plus prescrit dans la dépendance alcoolique devant Revia®. Puis les réponses qui reviennent en 3<sup>ème</sup> positions sont les psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques) et la prise en charge psychothérapeutique. Ces deux réponses sont en général énoncées par les médecins en association avec Aotal®, Revia® ou encore Esperal®. Esperal® a très peu été cité ou les médecins déclarent l'utiliser en dernière intention. Enfin, un médecin a évoqué l'homéopathie et l'acupuncture.

Il y a 16,7% de médecins prescripteurs et 6,3% de médecins renouvelant des prescriptions mais ne voulant pas en initier. Comme l'addictologie est une sous spécialité, la spécialité de ces médecins a été recherchée.



**Figure 40 : Disciplines exercées par les médecins ayant une spécialité en addictologie et initiant ou renouvelant les prescriptions de baclofène.**

Ce sont les psychiatres et les médecins généralistes qui prescrivent le plus souvent le baclofène. Ils représentent respectivement 45,5% et 36,4% des médecins initiant ou renouvelant des prescriptions. Il y a également un médecin du travail et un hépato-gastro-entérologue.

### 3.1.2 Résultats de l'enquête de prévalence chez les médecins hépato-gastro-entérologues

Sur le site de l'ordre des médecins, il y a 58 médecins hépato-gastro-entérologues répertoriés dans le département de l'Isère.

Les réponses de ces 58 médecins sont réparties dans le diagramme ci-dessous :

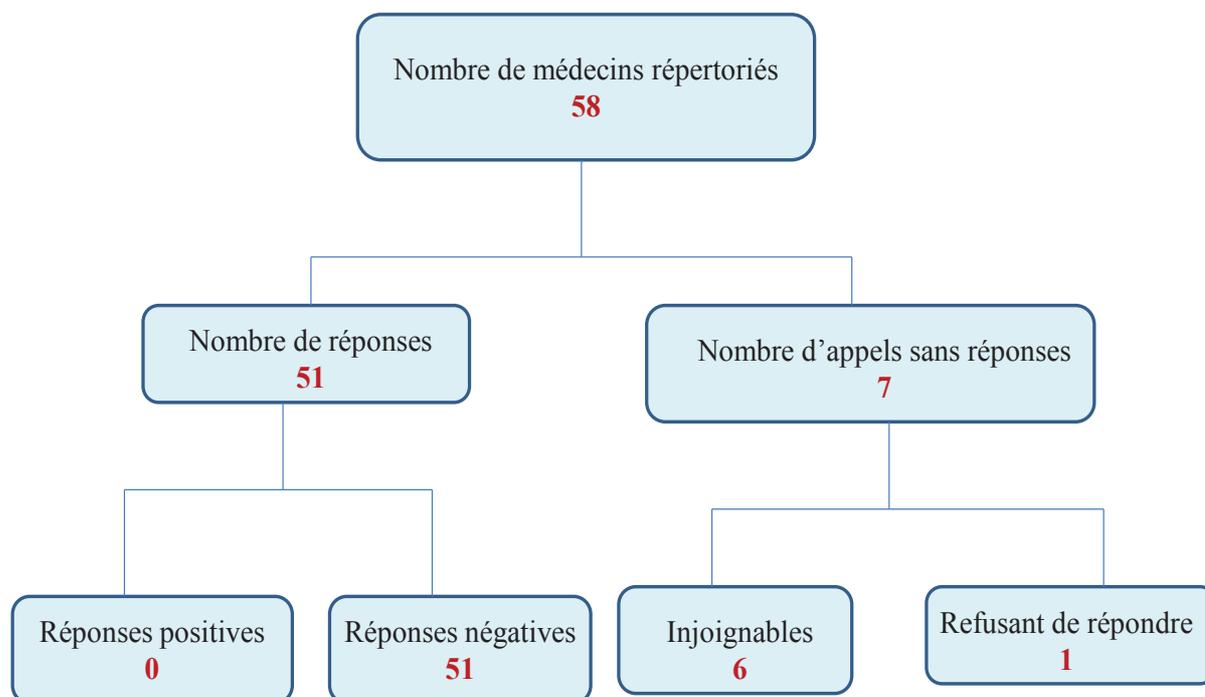
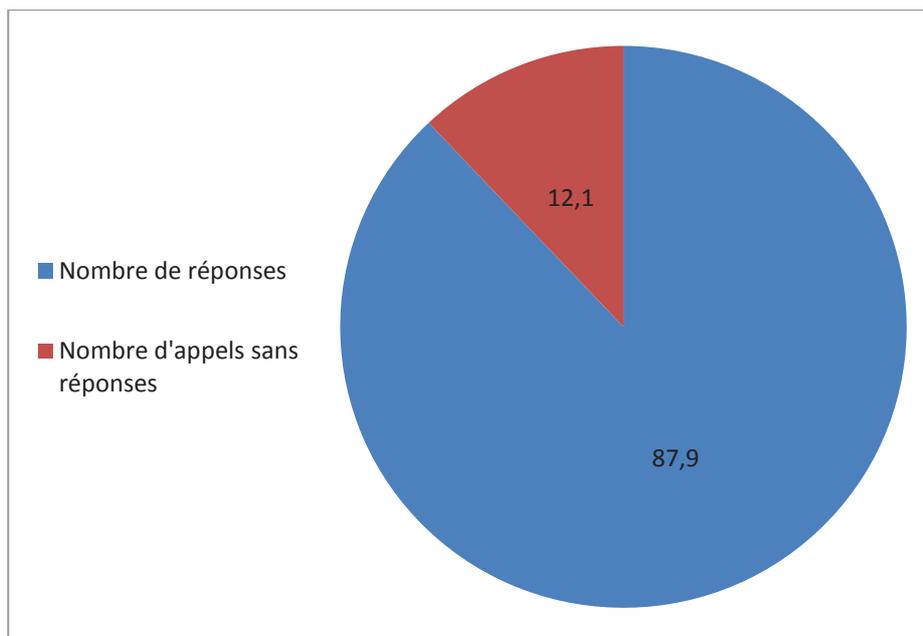


Figure 41 : Diagramme représentant les réponses des médecins hépato-gastro-entérologues du département de l'Isère à l'enquête de prévalence.

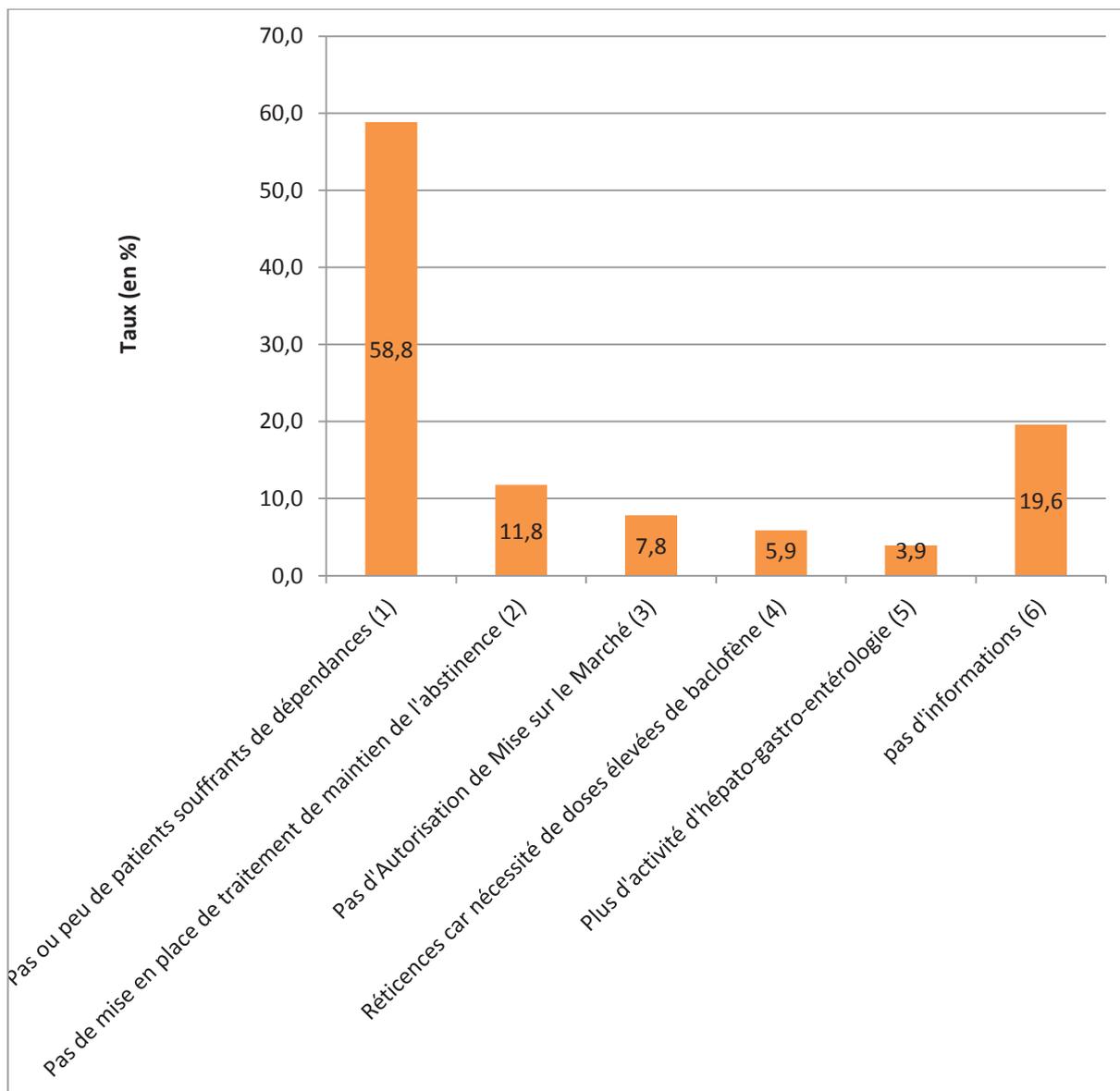


**Figure 42 : Taux de réponses suite à l'enquête téléphonique chez les médecins hépato-gastro-entérologues du département de l'Isère.**

Sur les 58 médecins hépato-gastro-entérologues répertoriés sur le site de l'ordre des médecins, il y a 12,1% d'appels sans réponse. Ceux-ci correspondent soit à des médecins injoignables (un message a été laissé à la secrétaire mais les médecins n'ont pas rappelé) ou à des médecins refusant de répondre à l'étude. Ce pourcentage est relativement faible et permet donc de penser que les réponses obtenues représentent relativement bien l'ensemble des médecins hépato-gastro-entérologues du département de l'Isère.

Tous les médecins ayant répondu à l'étude déclarent ne pas prescrire le baclofène dans le traitement des addictions : il y a 0% de prescription.

Les raisons de non prescription sont répertoriées dans le graphique ci-dessous. Elles sont regroupées sous 6 items.



**Figure 43 : Taux des différentes causes de non prescription chez les hépatogastro-entérologues.**

- (1) 58,8% de ces médecins déclarent ne pas prendre en charge de patients souffrant de dépendances (ou très peu de patients). Quand c'est le cas, ils préfèrent les orienter vers des confrères ou vers des structures spécialisées dans les addictions.
- (2) 11,8% de ces médecins déclarent recevoir des patients alcoolodépendants mais à des stades ne correspondant pas à la mise en place d'un traitement du maintien de l'abstinence.
- (3) 7,8% déclarent ne pas utiliser le baclofène dans les addictions à cause de l'absence d'AMM.
- (4) Certains médecins (5,9%) sont réticents face à son utilisation à cause des posologies élevées à utiliser pour avoir une efficacité.
- (5) 3,9% n'ont plus d'activité d'hépatogastro-entérologues : un médecin travaille dans une mutuelle. Il cotise encore à l'ordre des médecins, il est donc toujours inscrit sur

cette liste. L'autre n'a plus du tout ce type d'activité puisqu'il est responsable du service des soins palliatifs.

- (6) Enfin, chez 19,6% des médecins, nous n'avons pas eu d'informations sur les raisons de cette non prescription. En effet, il s'agit de spécialistes qui sont très occupés et qui répondent rapidement à la première question mais qui n'ont pas le temps d'expliquer les causes de cette réponse. De plus, dans certains cas, il n'était pas possible de parler aux médecins : la secrétaire faisant l'intermédiaire ce qui entraîne une perte d'information.

Plus de la moitié de ces médecins ne prennent pas en charge ce type de patients ou à des stades ne correspondant pas à la mise en place d'un traitement du maintien de l'abstinence. L'absence d'AMM est la 3<sup>ème</sup> raison de non prescription. Les deux autres items sont revenus moins fréquemment.

Les médecins suivant des patients alcoolodépendants au stade du maintien de l'abstinence déclarent prescrire la spécialité Aotal® le plus souvent. La spécialité Révia® vient seulement dans un second temps. Une flèche représentant la fréquence relative de prescription n'a pas été réalisée car seules deux réponses ont été données.

### ***3.1.3 Résultats de l'enquête de prévalence chez les médecins psychiatres***

Sur le site de l'ordre des médecins, il y a 264 médecins psychiatres répertoriés dans le département de l'Isère.

Sur ces 264 médecins psychiatres répertoriés, 41 ont été exclus de l'étude du fait de la population traitée, qui ne peut correspondre à des patients pouvant être inclus dans l'étude. C'est le cas des psychiatres exerçant dans des services de psychiatrie infanto-juvénile, dans les hôpitaux de jour et CMP pour enfants. Deux types de démarches ont été mises en place pour les exclure : dans un premier temps, lorsque l'adresse du médecin sur le site de l'ordre indiquait ce type de mention, le psychiatre était exclu directement sans passer d'appel téléphonique. D'autres ont été exclus après appel (car leur adresse ne mentionnait pas ce type d'activité). C'est le cas par exemple des psychiatres exerçant à la clinique du Grésivaudan : la secrétaire a déclaré que les patients étaient tous des patients jeunes ne correspondant pas aux critères mentionnés dans l'étude.

Les réponses de ces 223 médecins sont réparties dans le diagramme ci-dessous :

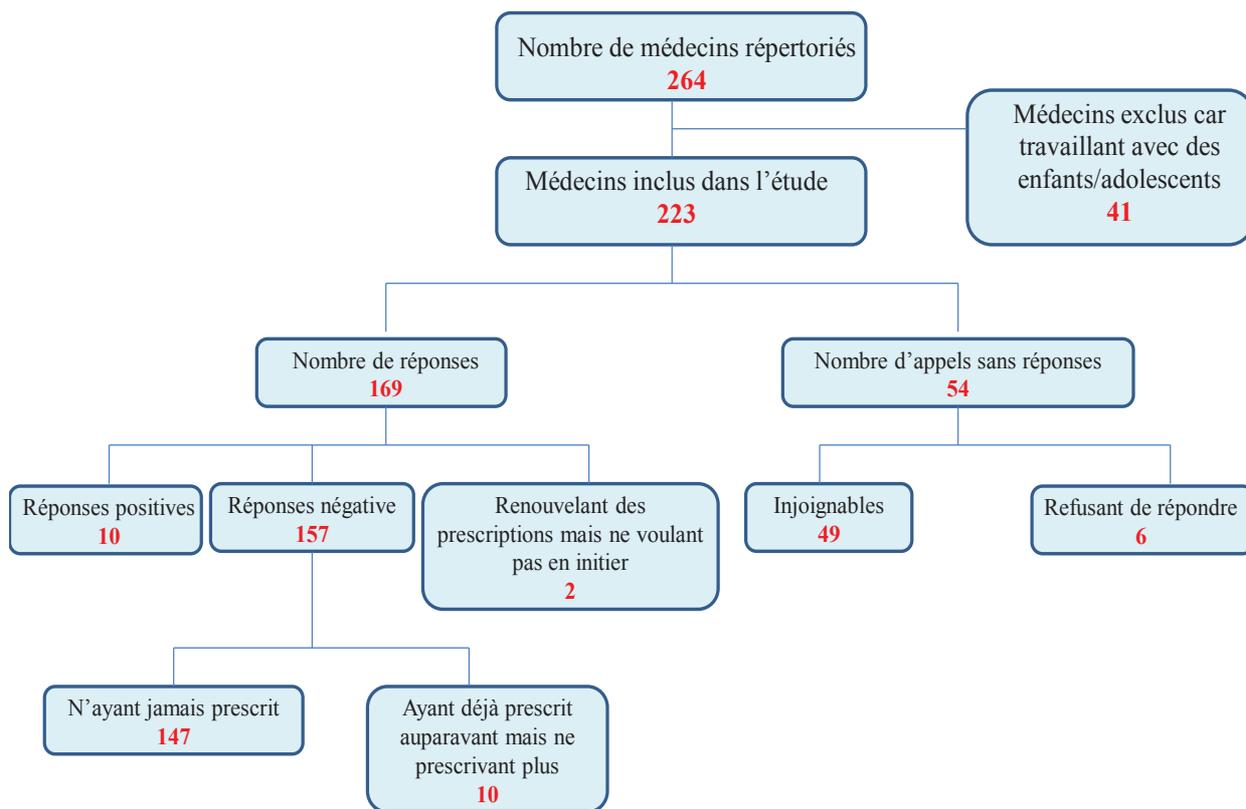


Figure 44 : Diagramme représentant les réponses des médecins psychiatres du département de l'Isère à l'enquête de prévalence.

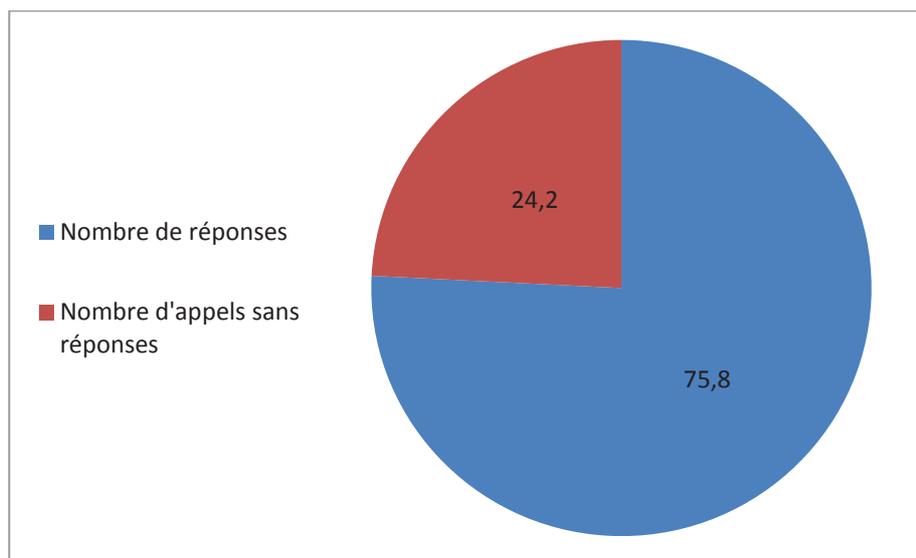
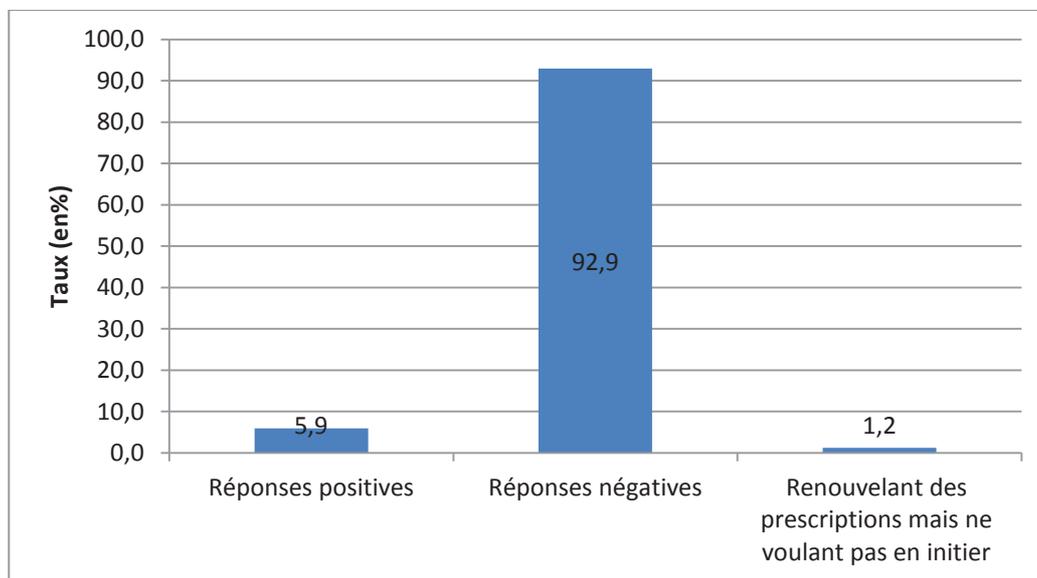


Figure 45 : Taux de réponses suite à l'enquête téléphonique chez les médecins psychiatres du département de l'Isère.

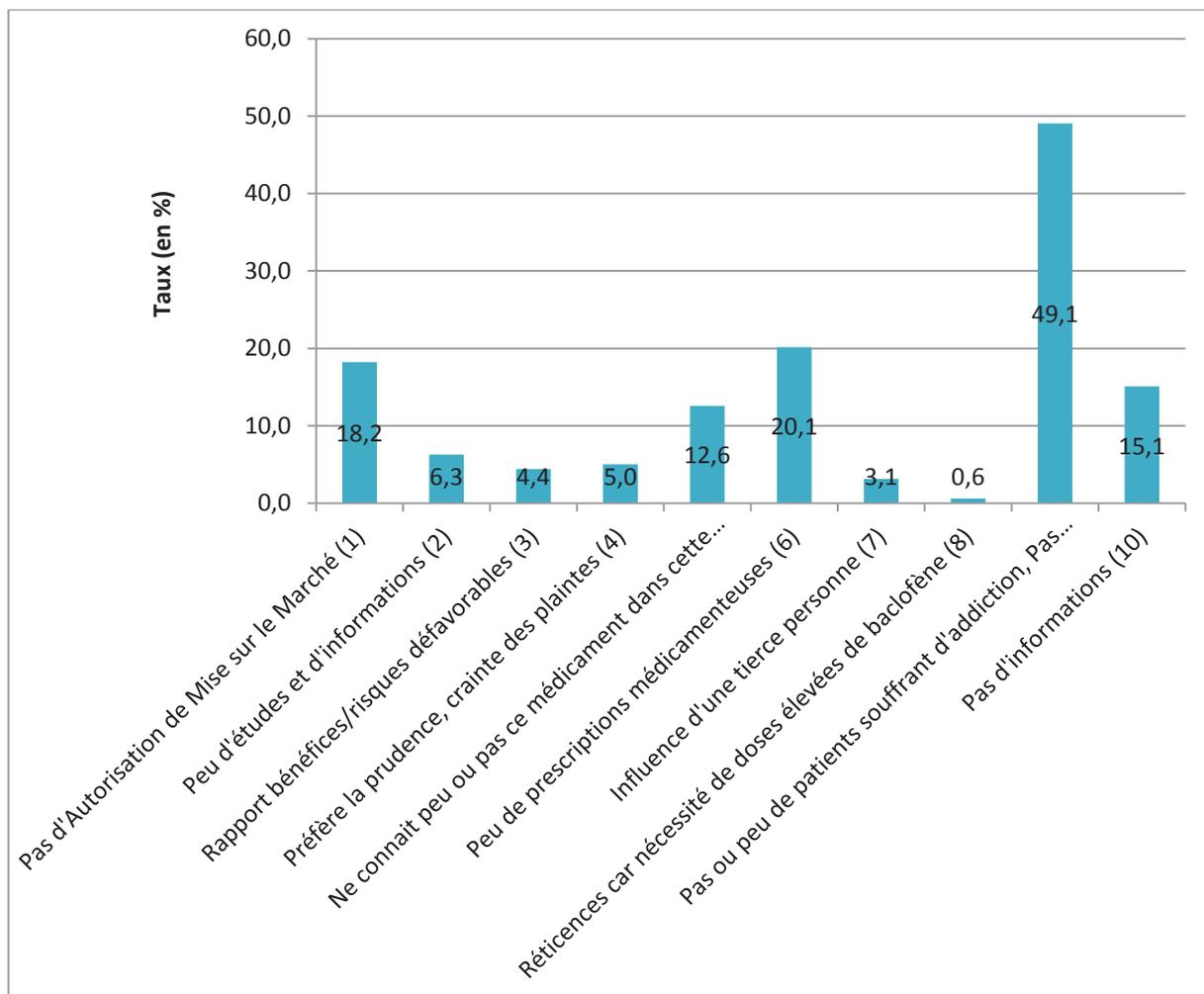
Sur les 223 médecins psychiatres correspondant aux critères de l'étude, il y a 24,2% d'appels sans réponse. Ceux-ci correspondent soit à des médecins injoignables (message laissé à la secrétaire ou sur le répondeur mais sans réponse, changement d'adresse, jamais de réponse et pas de répondeur ...) ou à des médecins refusant de répondre à l'étude.



**Figure 46 : Taux des différentes réponses obtenues chez les médecins psychiatres ayant répondu à l'enquête.**

Sur les 75,8% de réponses, il y a 5,9% de réponses positives soit 10 médecins répondant qui prescrivent le baclofène contre 92,9% qui ne le prescrivent pas et 1,2% qui reconduisent des prescriptions mais qui ne veulent pas en initier.

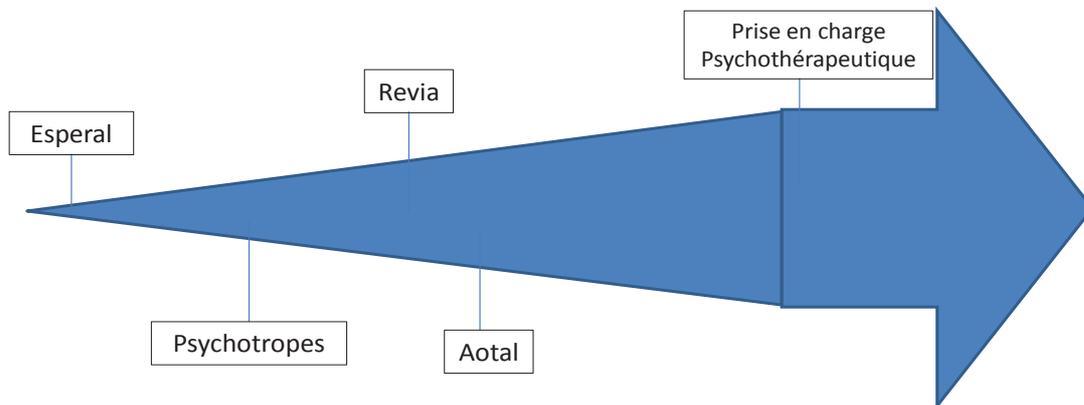
Les raisons de non prescription sont répertoriées dans le graphique ci-dessous. Elles sont regroupées sous 10 items.



**Figure 47 : taux des différentes causes de non prescription chez les psychiatres**

- (1) 18,2% des médecins déclarent ne pas utiliser le baclofène du fait de l'absence d'AMM.
- (2) 6,3% sont dans l'attente d'études et estiment qu'ils n'ont pas assez d'informations et de données pour prescrire le baclofène.
- (3) Pour 4,4% d'entre eux, le rapport bénéfices/risques est défavorable.
- (4) 5% des médecins préfèrent rester prudents et redoutent les plaintes.
- (5) 12,6% ne connaissent pas ou peu ce médicament dans cette indication.
- (6) 20,1% des psychiatres ne prescrivent pratiquement pas de médicaments.
- (7) 3,1% sont sous l'influence d'une tierce personne (direction de l'établissement ou équipe d'alcoologie de liaison).
- (8) Certains médecins (0,6%) sont réticents face à son utilisation à cause des posologies élevées à utiliser pour avoir une efficacité.
- (9) 49,1% déclarent ne pas prendre en charge de patients souffrant d'addiction.
- (10) Chez 15,1% des médecins, nous n'avons pas les causes expliquant cette non-prescription.

Les principaux traitements employés par les médecins non-prescripteurs sont représentés par une flèche reflétant leur fréquence d'utilisation.



**Figure 48 : Principaux traitements utilisés chez les patients alcoolodépendants en phase de maintien de l'abstinence classés par ordre croissant.**

La prise en charge psychothérapeutique est la thérapeutique la plus largement utilisée chez ces spécialistes. Chez les médecins prescrivant des traitements médicamenteux, la spécialité Aotal® est la plus largement prescrite suivie de Révia®. Les psychotropes (anxiolytiques, neuroleptiques, antidépresseurs) sont également utilisés pour prendre en charge les comorbidités psychiatriques. La spécialité Espéral® est rarement prescrite.

### 3.1.4 Nombre de questionnaires envoyés

**Tableau 11 : Tableau récapitulatif du nombre d'envois aux médecins prescripteurs répertoriés**

	Nombre de patients sous baclofène	Nombre de patients correspondant aux critères de l'étude	Nombre Questionnaires patients envoyés	Nombre Questionnaires prescripteurs envoyés
Médecin 1	4	3	3	1
Médecin 2	1	1	1	1
Médecin 3 et 4 (même service)	6	4	4	2
Médecin 5	30	30	30	1
Médecin 6				1
Médecin 7 et 8 (même service)	2	2	2	2
Médecin 9	2	1	1	1
Médecin 10	3			
Médecin 11		5	5	1
Médecin 12 et 13 (même service)		3	3	2
Médecin 14		0	0	1
Médecin 15	1		1	1
Médecin 16	1	1	1	1
Médecin 17			3	1
Médecin 18	5	5	5	1
Médecin 19	3	3	3	1
Médecin 20				1
Médecin 21	60	50	30	1
Médecin 22	3	2	2	1
P. Gasche			30	1
Médecin 23			1	1
Total:			125	23

-  Médecins ayant une activité en addictologie contactés lors de l'enquête téléphonique
-  Médecins psychiatres contactés lors de l'enquête téléphonique
-  Médecins ne faisant pas partie de l'enquête de prévalence

Au total, 23 questionnaires prescripteurs et 125 questionnaires patients ont été envoyés. Ce nombre relativement important devrait permettre d'obtenir des résultats exploitables.

Chez certains médecins, seul un questionnaire prescripteur a été envoyé :

- Soit ils n'avaient pas le temps de répondre à nos questions par téléphone. Dans ce cas, un mot explicatif leur a été envoyé en leur demandant combien de leurs patients peuvent correspondre aux critères de l'étude et s'ils sont d'accord pour leur remettre des questionnaires.
- Soit ils n'ont pas de patients incluables dans l'étude.

Le médecin numéro dix n'a pas souhaité participer à l'étude par manque de temps.

## 3.2 Résultats préliminaires des questionnaires

Suite à cette étude, quelques résultats préliminaires peuvent être présentés : un questionnaire prescripteur basé sur 30 patients et un questionnaire patient ont été retournés.

### 3.2.1 Questionnaire destiné aux prescripteurs

Il s'agit d'un médecin psychiatre ayant une capacité d'addictologie et un diplôme universitaire de « Thérapie Cognitive et Comportementale ». Il exerce seul, en cabinet, dans le département de l'Ain. Il est sollicité, pour prescrire le baclofène, par les patients eux-mêmes mais aussi par des confrères (médecins généralistes, hépato-gastroentérologues). En effet, les médecins prescrivant cette thérapeutique sont encore peu nombreux et sont donc très sollicités.

La prise en charge de l'alcoolodépendance est la seule indication pour laquelle le baclofène est utilisé par ce médecin depuis un an. Trente de ces patients bénéficient de cette prescription : il s'agit d'un prescripteur important qui permet d'avoir des résultats préliminaires intéressants.

Les autres traitements prescrits par ce médecin sont : Aotal®, Révia®, Seresta® et Valium®. Le tableau permettant de déterminer le nombre de patients traités par baclofène par rapport aux autres thérapies et l'incidence de ces prescriptions indique qu'il aurait 30 patients sous baclofène inclus en un an contre seulement 10 sous autres thérapeutiques.

Le baclofène est prescrit dans le sevrage en cas d' « alcoolodépendance ancienne, récidivante, avec problèmes somatiques cardio-vasculaires ou hépatiques ». Il ne semble pas l'utiliser dans la réduction des rechutes puisque cette case n'a pas été cochée.

Plusieurs critères entraînent la prescription de cette molécule :

- La motivation du patient
- Une histoire d'alcoolodépendance ancienne et grave
- De nombreuses tentatives de sevrages sans résultats

Les antidépresseurs sont quelques fois associés à la prescription de baclofène ainsi que des « techniques cognitives et comportementales de sevrage et de traitement de l'addiction ». Ceci est cohérent avec les recommandations sur la prise en charge de l'alcoolodépendance préconisant un traitement pharmacologique associé à un traitement psychothérapeutique.

L'accompagnement au cours de cette prescription est important : les patients traités par baclofène sont suivis une fois par semaine pendant toutes les phases du traitement (en début de traitement, avant la détermination de la dose efficace, lorsque la dose efficace a été déterminée et lors de la décroissance posologique).

Concernant les modalités de prescription du baclofène, la posologie initiale utilisée par ce psychiatre est de 10 mg/j pendant trois jours. L'augmentation est faite selon les recommandations de la littérature, par paliers de 10 mg tous les 3 jours jusqu'à atteindre des plateaux (environ 80mg/jour) puis ré augmente selon les besoins. L'augmentation est faite plus rapidement chez les hommes que chez les femmes.

Les critères pris en compte pour adapter la posologie sont :

- L'efficacité, c'est-à-dire, une baisse notable de la consommation d'alcool.
- Les effets indésirables comme la fatigue et plus particulièrement la difficulté à conduire.
- Une consommation contrôlée : les doses sont diminuées dès que les quantités d'alcool consommées peuvent être considérées comme étant contrôlées.

Chez ce psychiatre, la dose minimale efficace pour constater une amélioration significative des patients est de 80 mg/j pendant au moins 3 mois. La dose moyenne efficace est de 80 mg/j.

La dose maximale efficace constatée par ce psychiatre, est de 300 mg/j. Il s'agit d'ailleurs de la plus haute dose que ce médecin a prescrite. Le baclofène est prescrit en deux prises par jour avant le repas. Aucune prise additionnelle n'est prescrite en cas de besoin. L'évaluation clinique du patient : « se sent-il enfin prêt à interrompre le traitement ? », est le critère de poursuite ou non du traitement.

L'inefficacité thérapeutique est décrétée après trois mois de traitement, en cas de surconsommation d'alcool et de rechute.

Une décroissance posologique est envisagée après trois mois de prescription à dose efficace. La durée de prescription, toutes phases comprises, est d'une année.

La décroissance est faite selon les recommandations de la littérature, c'est-à-dire par paliers : diminution de un comprimé par jour pour arriver à des « doses plateaux » (100 mg/j pendant 3 semaines puis 80mg/j pendant 3 semaines puis observation). Celle-ci est adaptée en fonction de l'arrêt de la consommation d'alcool et de l'amélioration de l'état clinique lié à l'alcoolodépendance du patient.

Les critères cliniques d'efficacité thérapeutique utilisés par ce prescripteur sont :

- La consommation d'alcool : moins de deux verres par jour. Ce médecin considère donc qu'une consommation contrôlée peut être envisagée sans chercher à obtenir absolument une abstinence totale. Il s'agit d'un critère objectif.
- Les signes cliniques d'imprégnation comme les tremblements, l'haleine œnolique.
- L'intensité du craving (pas d'utilisation d'échelles).
- « La motivation »
- « La consolidation familiale »
- « Le retour au travail »
- Aucun questionnaire n'est utilisé.

Ces critères cliniques sont contrôlés une fois par semaine.

Des critères biologiques viennent également compléter cette évaluation : une fois tous les trois mois, les enzymes hépatiques sont contrôlés (gammaGT). Seule une consommation quotidienne sur plusieurs semaines entraîne une augmentation des gammaGT : c'est un marqueur d'alcoolisme chronique. Cette donnée ne donne pas d'indication sur une éventuelle consommation aiguë d'alcool.

Les trente patients de ce psychiatre bénéficient d'une prescription de plus de trois mois. Grâce à l'échelle CGI (Clinical Global Impression), donnant une évaluation semi-quantitative de l'amélioration globale du patient sous baclofène par rapport à la période qui a précédé l'instauration du traitement, on s'aperçoit que ces trente patients sont « fortement améliorés (50 à 75%) ».

Les effets indésirables les plus souvent décrits par les patients sont ceux retrouvés dans la littérature :

- Troubles de l'attention, de la concentration
- Tremblement, problème au niveau de la motricité fine
- Baisse de la vigilance

Aucun signes en faveur d'un abus ou d'une dépendance au baclofène n'a été observé. De plus aucun problème lors du sevrage du baclofène n'a été rencontré.

Les critères d'arrêt définis par ce prescripteur sont l'inefficacité thérapeutique ou la non observance.

Par rapport aux autres thérapeutiques, ce médecin prescrit le baclofène « en dernier recours ». « Je ne l'utilise qu'en cas d'alcoolodépendance ancienne et grave suite à de nombreuses tentatives de sevrage échouées ».

Concernant le respect de la réglementation de la prescription hors AMM, ce médecin déclare toujours porter la mention « prescription hors AMM » sur l'ordonnance et avoir été confronté à chaque fois à des refus de délivrance.

En effet, à chaque fois que la posologie est supérieure à 90mg/jour, le pharmacien refuse la délivrance. Ce médecin doit se déplacer ou joindre un « contrat » engageant sa responsabilité à l'ordonnance. Des courriers avec les recommandations de l'AFSSAPS lui sont souvent envoyés. Certains de ses patients ont arrêté leur traitement suite aux propos alarmants des pharmaciens. Ces refus poussent les patients à se tourner vers la Suisse ou internet pour se procurer le produit. Il semblait exaspéré par toutes ces difficultés.

### **3.2.2 Questionnaire destiné aux patients**

Ce patient est domicilié dans la ville d'exercice du médecin dont les résultats ont été présentés ci-dessus : il s'agit probablement d'un de ces patients. Les résultats obtenus pourront donc être comparés rendant cette analyse particulièrement intéressante.

Il s'agit d'un homme de 58 ans mesurant 1,78 mètre pour 76 kilogrammes (Indice de Masse Corporelle d'environ 24 Kg/m<sup>2</sup> soit un IMC normal). C'est une personne avec un niveau intellectuel élevé puisqu'il est dentiste, en activité actuellement. La prise de baclofène n'est donc pas un frein à la poursuite de son activité professionnelle : les effets indésirables, s'ils existent, doivent donc être modérés. Il est en couple et a trois enfants. Dans ces antécédents médicaux, on peut noter un infarctus antéro-latéral en 2004 et une dépression aggravée depuis cette même année.

Concernant la caractérisation de l'addiction, on apprend que cette personne est alcoolodépendante.

En plus de l'alcool, elle prend un médicament pour traiter la dépression, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (Seroplex® 20 mg à la posologie de un comprimé par jour). Elle consomme du tabac à raison de 40 à 60 cigarettes par jour depuis dix ans. La dépendance tabagique débute vers l'âge de 25 ans alors que les premières cigarettes sont consommées depuis l'âge de 18 ans. Aucune addiction comportementale n'est détectée.

On peut parler de poly-addiction à l'alcool et au tabac avec des conséquences importantes puisque celle-ci est responsable de problèmes judiciaires.

L'addiction ayant entraîné la prescription de baclofène est l'alcoolodépendance : avant traitement, le patient consommait 1 à 3 verres de bière et 10 verres de vin par jour (pas de consommation d'alcool fort). Nous n'avons pas de renseignement sur la durée de cette addiction (le patient n'a pas complété cette question). Les raisons de cette consommation sont multiples, plusieurs items ont été cochés :

- « pour m'endormir »
- « pour calmer mon angoisse, mon stress »
- « oublier mes soucis »
- « faire le vide »
- « soulager un mal être »
- « soulager un manque d'amour »
- « pour être anesthésié »
- « pour me sentir moins fatigué »
- « pour être désinhibé »
- « pour vaincre ma timidité »
- « pour me sentir plus sûr de moi »
- « pour faire comme les autres »

Le principal motif poussant cette personne à boire est un « motif de coping » c'est-à-dire une manière de faire face à des sentiments et à des émotions négatives. La personne boit pour atténuer ces sentiments négatifs, oublier ses problèmes personnels, pour améliorer son bien être. Avec ce type de motif, le risque de passer à une consommation élevée et problématique est important. Le deuxième motif pouvant être soulevé est un « motif de conformité ». Dans ce cas, ce sont des raisons externes à la personne, par exemple, boire pour ne pas être rejeté d'un groupe social qui expliquent les raisons de la consommation. C'est d'ailleurs la raison qui a poussé ce patient à consommer la première fois : « pour vaincre ma timidité ».

Aucun médicament n'a été utilisé pour prendre en charge l'addiction avant la prescription de baclofène. Cependant, ce patient a été hospitalisé une fois pour réaliser un sevrage. Cette hospitalisation a permis d'obtenir une abstinence pendant dix jours. Le patient est suivi par un médecin psychiatre et addictologue.

Concernant la prescription de baclofène, c'est un médecin qui lui a parlé la première fois de ce traitement. Ceci est plutôt étonnant puisque l'intense médiatisation a entraîné une demande très importante des patients auprès de leur médecin. Dans ce cas, c'est donc l'inverse. C'est sur prescription médicale de son psychiatre ayant une spécialité en addictologie que cette personne a obtenu le baclofène la première fois.

En septembre 2010, le traitement a été débuté en utilisant une posologie initiale de 6 comprimés par jour soit 60 milligrammes par jour (0,8 mg/Kg/jour). La posologie maximale de 140 milligrammes par jour (1,8 mg/Kg/jour) a été atteinte après quatre mois de traitement. Cette dose a été maintenue pendant 2 mois. Depuis mai 2011, le patient consomme 12 comprimés par jour (environ 1,6 mg/Kg/jour) répartis en deux prises quotidiennes : 6 comprimés à 19 heures et les 6 autres à 22 heures (avant et après le repas). Aucune prise supplémentaire n'est utilisée au cours de la journée en cas de besoin.

Aucun signe montrant l'apparition d'une éventuelle dépendance n'apparaît à travers la série de questions servant à cet effet. Il ne semble pas avoir de transfert de dépendance d'une substance à une autre chez cette personne.

La durée prévue du traitement n'est pas connue.

Les effets indésirables du baclofène présents chez ce patient sont : la somnolence, la fatigue, les vertiges, les troubles de l'équilibre, les maux de tête, les tremblements, une impatience dans les jambes, des diarrhées et une transpiration excessive. L'effet le plus fréquent est la transpiration excessive alors que les plus gênants sont la fatigue, les vertiges et les troubles de l'équilibre. Le patient a d'ailleurs diminué sa conduite automobile (ou moto) montrant l'intensité et l'impact de ses effets indésirables. Cependant ceux-ci n'ont pas entraîné l'arrêt de la conduite et de l'activité professionnelle.

Pour gérer ces effets indésirables, les doses ont été diminuées pendant une durée de 3 mois permettant une diminution voire une disparition de ces effets.

La consommation d'alcool a été diminuée de plus de la moitié (5 verres par jour) dès l'instauration du traitement par baclofène (au début septembre 2010). Cependant la consommation n'a pas été totalement arrêtée.

Pour évaluer le craving pour l'alcool avant et après la prescription de baclofène, plusieurs tests standardisés ont été utilisés. Les résultats sont les suivants :

- L'échelle temporelle d'intensité de l'appétence moyenne (ETIAM) montre une diminution de l'intensité de l'appétence au cours du nyctémère sous baclofène : score total de 19 avant la prescription à 7 au moment du remplissage du questionnaire. Avant la prescription, les moments les plus difficiles pour ce patient sont entre 17 heures et le repas du soir, au repas du soir et dans la soirée : score maximal avec une envie de boire incontrôlable entraînant l'alcoolisation. Sous baclofène, l'envie de boire

est absente au cours de la journée, insistante provoquant une tension anxieuse après 17 heures et au repas du soir, légère et facile à repousser dans la soirée. Cette variabilité de l'envie de boire et de l'effort demandé pour la contrôler selon le moment de la journée peut expliquer la répartition du traitement au cours de la soirée (6 comprimés à 19 heures et à 22 heures).

- L'échelle visuelle analogique (ordinal craving scale), qui quantifie numériquement le craving, montre une diminution de celui-ci : l'envie de consommer le produit passe de 10 (envie maximale, irrésistible) à 3 grâce au traitement. Chez ce patient, le baclofène permet donc une réduction importante du craving mais il ne permet pas sa suppression complète. On ne retrouve donc pas les résultats obtenus dans la littérature et l'effet observé par Ameisen. Cependant les doses utilisées sont beaucoup plus faibles.
- L'intensité du désir pour l'alcool sur 24 heures est un peu diminuée passant de très importante à importante. la fréquence du désir et le temps passé à désirer le produit sur 24 heures sont inchangés. Avant traitement, le patient désirait le produit 3 fois par 24 heures puis une fois par 24 heures sous baclofène.
- Le questionnaire OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) met en évidence une diminution du score d'appétence global : 35 avant la mise en place du traitement contre 21 sous baclofène. Les différentes composantes du craving sont explorées. Ainsi, on peut noter une diminution du score obsessionnel (PO avant traitement = 17 ; PO après traitement = 6) alors que le score compulsif est peu changé (EC avant traitement = 18 ; EC après traitement = 15). Le baclofène aurait donc un effet sur les pensées obsédantes mais peu sur les envies compulsives de consommer de l'alcool chez cette personne. La littérature mettait pourtant un effet du baclofène sur les deux composantes du craving.

Concernant la dépendance au tabac, la consommation est restée stable depuis la mise en place du traitement. Il n'y a pas d'effet du baclofène chez ce patient sur cette addiction. Les autres traitements n'ont pas été modifiés (Seroplex® 20 milligrammes, 1 comprimé par jour).

Le patient note d'autres effets bénéfiques depuis la mise en place du traitement : « stabilité », « moins de fatigue », « esprit plus clair », « plus d'énergie ». Il explique : « je ne bois, sauf exception rarissimes, que le soir, pas avant 18 heures trente, 19 heures trente.

Dans la deuxième partie du questionnaire, une série de tests évaluent les autres effets du baclofène chez ce patient.

- L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), qui évalue les modifications de l'humeur, n'est pas en faveur d'un effet du baclofène sur l'anxiété et la dépression chez cette personne. Le score d'anxiété passe de 13 avant traitement, à 12 sous baclofène : un trouble anxieux est donc présent avec ou sans traitement. Le score de dépression est de 10 dans les deux situations montrant l'existence d'une dépression non améliorée sous traitement par baclofène.
- Le questionnaire de BECK qui évalue le niveau de dépression va dans le même sens. Le score avant traitement est de 15, contre 12 sous baclofène. Dans les deux cas, le patient présente une dépression d'intensité sévère à modérée.

- Le test de Zucherman qui exprime les goûts et envies du patient, n'a pas été rempli car par cette personne car rien n'a changé d'après elle.
- Aucun changement n'est détecté quant à l'impulsivité du patient en utilisant le test BIS 11 (Barratt Impulsivity scale) : les scores avant et après traitement sont de 64.
- Concernant la qualité du sommeil, le traitement par baclofène a permis d'obtenir une amélioration selon le patient. En effet, avant traitement, la qualité du sommeil était perçue comme mauvaise. Elle est maintenant perçue comme bonne. Le patient n'a jamais eu de difficultés pour s'endormir (il lui faut environ une demi heure pour s'endormir en semaine et pendant le week end) et il n'a jamais pris de traitement. Les heures de coucher et de lever sont toujours les mêmes. Le nombre de réveil par nuit est toujours de trois (il lui faut 15 minutes pour se rendormir). Avec ou sans baclofène, le patient trouve son réveil trop précoce, ressent un manque de sommeil et fait une sieste par jour trois fois par semaine qui ne lui permettent pas d'être plus reposé.  
Le patient souffre d'apnée du sommeil appareillée (masque) et présente un grand nombre de signes caractéristiques de cette pathologie (arrêts respiratoires la nuit, ronflements, problèmes de concentration et de mémoire) qui ne ce sont pas améliorés depuis le traitement par baclofène. Au contraire, les maux de tête au réveil sont apparus et il transpire plus en dormant.  
Selon le patient, la qualité de son sommeil s'est bien amélioré (premier item) alors que les réponses aux questions sur les paramètres du sommeil sont identiques avant ou après traitement. Seul les maux de tête et la transpiration, effets indésirables décrits par le patient, ont été aggravés.
- L'échelle de somnolence d'Epworth montre que ce patient ne présente pas de dette de sommeil avant ou après la prescription puisque le score de 6 reste le même dans les deux cas.
- Concernant la qualité de vie ressentie par le patient, son travail et sa vie familiale sont nettement améliorés. Ses loisirs individuels et son appétit n'ont jamais été perturbé et ne le sont toujours pas. Sa sexualité est très sévèrement touchée (activité impossible) et le baclofène n'a pas permis d'amélioration. Plus étonnant, ses loisirs en commun (sorties, réceptions...) sont plus perturbés sous baclofène qu'avant la prescription.  
Il considère sa santé un peu amélioré par le traitement (on passe de médiocre à bonne) et il envisage l'avenir avec sérénité alors qu'il n'y pensait pas auparavant.  
L'échelle de DUKE, montre une amélioration du score de santé générale. On constate une nette amélioration de sa santé perçue, de sa santé physique et de sa santé sociale. L'anxiété et la dépression semblent légèrement atténuées. Il n'y a pas de modification des scores d'estime de soi, de la santé mentale, de la douleur et de l'incapacité.
- Les quatre caractéristiques nécessaires et suffisantes pour établir le diagnostic du syndrome des jambes sans repos sont présentes sous baclofène alors que le patient ne souffrait pas de ce syndrome avant.

## 4 DISCUSSION :

### 4.1 Discussion des principaux résultats

#### 4.1.1 Enquête de prévalence

##### 4.1.1.1 Enquête chez les médecins ayant une spécialité en addictologie

Tous les addictologues avaient déjà entendu parler du baclofène dans le traitement des addictions. Cependant, la proportion de médecins qui prescrivent reste assez faible (16,7%), c'est pourquoi nous avons cherché à connaître les raisons de ce phénomène.

##### 4.1.1.1.1 Les médecins non-prescripteurs (ou refusant d'initier les prescriptions):

La principale raison expliquant la non-prescription est l'absence d'AMM. Comme il n'y a pas de cadre réglementaire, les médecins préfèrent rester prudents quant à la prescription de médicaments dans une indication hors AMM. De plus cette enquête a été réalisée peu après l'affaire du Médiator®, cet épisode doit rester dans l'esprit des médecins d'où leur prudence. On peut également penser que cette affaire a pu biaiser certaines réponses : certains médecins n'ont pas osé parler de ce sujet.

Beaucoup de médecins ont répondu qu'ils attendaient des études afin d'avoir plus d'informations (notamment sur les posologies). Ils aimeraient qu'il y ait plus de recul sur l'utilisation du baclofène dans cette indication.

Ces deux réponses se détachent largement des autres raisons évoquées. En majorité, les médecins ne veulent prendre aucun risque.

12,5% des médecins ne sont pas favorables à son utilisation du fait d'effets indésirables graves ou encore d'inefficacité du baclofène. Certains ont parlé de mauvaises expériences. Un médecin déclare avoir été « refroidi » par des cas graves sous baclofène (réanimation, décès lors de son association à l'alcool), la prescription ayant été faite par des confrères. Un autre l'a prescrit dans le passé chez un de ses patients qui l'a mal toléré (sédation importante) entraînant son arrêt après 2-3 mois.

La présentation du baclofène comme un produit miracle est une cause qui revient plusieurs fois. Les médecins trouvent le baclofène trop idéalisé par les patients. Ils viennent consulter avec l'espoir d'obtenir « un miracle » pouvant entraîner de la déception. De plus cette présentation dévalorise les autres thérapeutiques prescrites dans cette indication. Un médecin déclare se sentir « un peu forcé de prescrire » du fait de l'engouement trop important des patients pour cette molécule.

Comme nous l'avons vu auparavant, la SFA et l'AFSSAPS recommandent la vigilance tant qu'aucun essai clinique rigoureux n'aura été effectué. Plusieurs médecins suivent ces recommandations. Ils sont particulièrement informés et attentifs aux nouvelles données concernant le baclofène.

Certains médecins semblent très intéressés par cette molécule et sont même disposés à la prescrire mais des directives provenant de la direction de l'établissement vont à l'encontre de

cette prescription. L'établissement se dégage de toute responsabilité dans le cas contraire ce qui leur fait d'autant plus peur.

D'autres raisons évoquées sont plus anecdotiques :

- Un médecin explique que ce médicament semble très intéressant mais qu'utilisé « à la sauvage », il pourrait provoquer des effets non souhaités et serait sans doute dévalorisé : « la mauvaise utilisation du baclofène provoquerait une dévalorisation de cette nouvelle thérapeutique qui semble être prometteuse ».

- Un médecin dit ne pas avoir de patients demandeurs. Ceci est particulièrement étonnant au vu des propos contradictoires rapportés par les autres médecins.

- Pour un médecin, le fait de présenter le baclofène comme une thérapie permettant de consommer encore de petites quantités d'alcool n'est pas en accord avec ce qu'il pense sur la prise en charge de ses patients. Son but est d'obtenir l'abstinence totale.

Nous avons différencié deux situations chez les médecins ne prescrivant pas: ceux n'ayant jamais prescrit qui représentent 30 médecins et ceux ayant déjà prescrit auparavant mais ne prescrivant plus (7 médecins). Certains ont évoqué de mauvaises expériences. Est-ce la même raison pour tous ? Est-ce le contexte actuel autour de la prescription hors AMM ? Y a-t-il d'autres raisons ?

#### 4.1.1.1.2 Traitements utilisés par les addictologues n'utilisant pas le baclofène

Les médecins faisant une association baclofène-alcool, leur réponse a été pour la plupart des médicaments prescrits dans l'alcoolodépendance, en phase de maintien de l'abstinence.

Aotal® est le médicament le plus prescrit dans la dépendance alcoolique devant le Revia®.

Est-ce parce qu'Aotal ® est un médicament plus ancien donc plus connu par les médecins?

Est-ce parce qu'Aotal ® possède moins de contre-indications ? Sa sécurité d'emploi semble être un critère de prescription.

La psychothérapie est également beaucoup utilisée. Il s'agit d'une réponse à laquelle nous pouvions nous attendre du fait de la présence de psychiatres chez les addictologues et de médecins travaillant en centres ou en institutions dans lesquels la prise en charge est globale. La fréquence à laquelle elle a été citée est sans doute sous estimée du fait du terme « traitement » dans la question.

#### 4.1.1.1.3 Les médecins prescripteurs :

Les médecins initiant et renouvelant des prescriptions représentent 16,7% des médecins interrogés. Ce pourcentage est relativement faible mais il a tout de même permis de trouver 8 prescripteurs dont un ayant 30 patients sous baclofène.

Un autres cas s'est également présenté : certains médecins se trouvent confrontés à des patients déjà sous baclofène. Ils acceptent de renouveler ces prescriptions mais n'instaurent aucun traitement. Ils sont au nombre de 3 dans ce cas, ce qui représente 6,3%. Les raisons citées sont l'absence de cadre de prescription et le manque d'informations notamment sur les comorbidités associées.

Les psychiatres semblent « plus ouverts » sur l'utilisation de nouvelles thérapeutiques que les autres médecins.

#### **4.1.1.2 Enquête chez les médecins hépato-gastro-entérologues**

Chez ces médecins il n'y a aucun prescripteur. Ceci est relativement étonnant puisque ces médecins sont susceptibles d'être confrontés à des patients alcoolodépendants du fait de leur discipline et notamment de leur spécialisation dans les maladies du foie ou du pancréas.

Plus de la moitié de ces médecins ne prennent pas en charge de patients souffrant de dépendances (ou très peu de patients). En effet, les compétences d'un hépato-gastro-entérologue sont larges : maladies du foie, bilan des douleurs abdominales, troubles du transit, hémorragies digestives, pancréatites aiguës ou chroniques, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cancers digestifs, endoscopie, proctologie... Un grand nombre de ces médecins travaillent dans des cabinets d'endoscopie réalisant principalement des gastroscopies et des coloscopies. On peut prendre également l'exemple du CHU de Grenoble où les médecins sont répartis en différents services très spécialisés : certains ne s'occupent que des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des hémorragies digestives et des troubles du transit.

D'autres médecins reçoivent des patients alcoolodépendants mais ils prennent en charge les complications liées à l'alcool (les patients au stade cirrhotique) ou des patients pendant la phase de sevrage.

Comme chez les addictologues, l'absence d'AMM est un frein à la prescription de baclofène. Certains médecins sont réticents face à son utilisation à cause des posologies élevées à utiliser pour avoir une efficacité. Elles peuvent être responsables d'effets indésirables importants. En effet, en neurologie, la posologie maximale ayant l'AMM est bien inférieure aux posologies qui semblent nécessaires dans les addictions. On connaît donc mal les effets secondaires pouvant apparaître à des doses supérieures.

Il paraît important d'expliquer la façon dont cette enquête a été menée chez les hépato-gastro-entérologues pour montrer ses limites. Dans cette liste de 58 médecins, un grand nombre sont regroupés dans des cabinets. Il est particulièrement difficile d'appeler ou de demander à joindre tous les médecins exerçant dans un même cabinet. Pour pallier à ce problème, lorsqu'un des médecins du cabinet est disponible pour répondre à l'enquête, il est questionné de façon à ce que sa réponse puisse être transposée à celles de ses collaborateurs. La réponse de ce médecin est donc comptabilisée un nombre de fois correspondant aux nombres de médecins exerçant dans une même structure.

Par rapport à la prescription ou non de baclofène, cette façon de procéder n'entraîne pas de véritable biais : on peut penser que les médecins exerçant dans un même cabinet connaissent les pratiques de leurs collègues, surtout pour un médicament prescrit hors AMM. Par contre, concernant les causes de non prescription, on peut avoir une perte d'informations puisque les médecins d'un même cabinet peuvent avoir des idées différentes à ce sujet et s'être plus ou moins documentés. Cependant ceci ne doit pas influencer le fort pourcentage de médecins déclarant ne pas prendre en charge ce type de patients.

#### 4.1.1.3 Enquête chez les médecins psychiatres

Le pourcentage d'appels sans réponses est un peu plus élevé que pour les autres catégories de médecins. Ceci est dû au nombre très important de psychiatres exerçant au Centre Hospitalier Alpes-Isère (Saint-Egrève). Il s'agit d'une structure très importante assurant un service public de santé mentale. Il a été très difficile de joindre les 44 psychiatres correspondant aux critères et ayant une activité dans cette structure.

##### 4.1.1.3.1 Les médecins psychiatres non-prescripteurs (ou refusant d'initier les prescriptions):

La proportion de psychiatres non prescripteurs est très importante. En effet, on peut dire que la prescription de baclofène chez ces spécialistes reste relativement anecdotique.

Près de la moitié de ces psychiatres déclare ne pas prendre en charge de patients souffrant d'addiction. Il s'agit soit de psychiatres n'ayant pas ce type de clientèle au moment de l'étude, soit de psychiatres non spécialisés dans les addictions et préférant orienter ces patients vers des structures ou des confrères spécialisés. Ces spécialistes reçoivent des patients souffrant de pathologies très diverses expliquant ce fort pourcentage. C'est la principale cause de non-prescription. Ce sont également ceux qui ne connaissent pas ou peu le baclofène.

Chez un grand nombre d'entre eux, la prise en charge des addictions repose essentiellement sur la psychothérapie. Le plus souvent, ils ne s'occupent que de ce versant, relayant d'autres confrères chargés de la prescription médicamenteuse. Un psychiatre a déclaré n'utiliser que les traitements psychothérapeutiques, lui permettant d'obtenir des résultats meilleurs qu'avec les « traitements chimiques ».

Comme chez les autres médecins interrogés, un nombre important déclare ne pas utiliser le baclofène car il n'a pas d'AMM, peu d'études et d'informations. Ceci reflète bien le contexte de prudence autour de l'utilisation des médicaments, en particulier hors AMM. De plus, l'absence de posologies bien définies et de connaissances par rapport à son mécanisme d'action est un frein à sa prescription.

Certains ne sont pas opposés à l'idée de prescrire et sont même intéressés, mais préfèrent la prudence (surtout les médecins libéraux). C'est le cas par exemple d'un médecin bientôt à l'âge de la retraite qui l'aurait prescrit s'il était plus jeune mais qui n'a plus « le courage d'affronter les bureaucrates avec lesquels il a déjà eu des différents ». Un autre redoute l'apparition d'effets indésirables, auquel cas il serait complètement responsable.

Deux psychiatres sont particulièrement contre sa prescription. Le premier a déclaré qu'il s'agissait d'un « produit merdique » pour lequel rien n'a été prouvé. Le second explique que c'est « du pipo » dans la prise en charge des addictions. Il compare ce médicament au Médiator® : « c'est comme la pilule qui fait maigrir et on a vu le résultat ! ».

D'autres ont eu de mauvaises expériences avec le baclofène. Un médecin l'a prescrit une fois pour alcoolisme, sous la pression de la famille, à raison de trois comprimés par jour. La personne a arrêté de boire pendant 3 semaines puis il y a eu ré-alcoolisation entraînant l'arrêt de la prescription. Un autre l'a utilisé chez un patient alcoolique à environ 100-150 milligrammes par jour : il y a eu également rechute.

Des psychiatres aimeraient prescrire mais l'établissement dans lequel ils exercent leur recommande de ne pas le faire (dans le cas contraire, il se dégage de toutes responsabilités). C'est le cas d'un médecin qui l'a eu prescrit à deux reprises avec de bons résultats mais qui a expliqué « s'être fait attrapé » et avoir risqué le renvoi en cas de problème. Cependant, il ne renoncera pas à sa prescription dans le futur, en cas de nécessité (en dernière intention et s'il n'existe pas de comorbidités associées). Un autre aimerait le prescrire. Il l'a proposé à deux patients qui ont finalement refusé après l'exposition des effets indésirables et suite au discours de l'équipe d'alcoologie de liaison qui est contre sa prescription.

#### 4.1.1.3.2 Traitements utilisés par les psychiatres n'utilisant pas le baclofène

Contrairement aux deux autres types de médecins interrogés précédemment, la prise en charge psychothérapeutique est la thérapeutique la plus largement utilisée chez ces spécialistes. Cela est logique compte tenu de leur orientation.

Beaucoup d'entre eux ont déclarés n'utiliser que ce type de prise en charge ou relayer des confrères qui s'occupent de la mise en place des traitements médicamenteux.

#### 4.1.1.3.3 Les médecins psychiatres prescripteurs

Le pourcentage de médecin prescripteur est relativement faible. Il est surtout lié à la forte proportion de psychiatres ne prenant pas en charge des patients souffrant d'addiction. Si on enlève ces médecins, ils y a environ 11% des psychiatres interrogés qui prescrivent le baclofène.

Nous avons pu, grâce à cette enquête, trouver 12 prescripteurs (ou médecins renouvelant les prescriptions) acceptant de participer à notre étude.

Un de ces prescripteurs a environ 60 patients sous baclofène dont une cinquantaine traitée depuis plus de trois mois. En suivant le protocole de prescription du docteur Ameisem, il aurait une efficacité chez environ 56 patients soit chez 93,3% de l'ensemble des patients traités. Il annonce une balance bénéfice-risque très favorable nécessitant d'être confirmée.

Un autre médecin reconduit une prescription, initiée par un confrère, chez une patiente qui utilise le baclofène ponctuellement quand elle a des pulsions. Celui-ci dit avoir vu des résultats. Ce type de prescription ne correspond pas aux critères de l'étude mais il nous a paru intéressant de leur faire parvenir tout de même des questionnaires afin d'analyser cette pratique inédite jamais rencontrée dans la littérature.

Un prescripteur l'utilise chez des « cas désespérés » et dit avoir vu des effets intéressants.

Le baclofène semble être utilisé principalement dans la prise en charge de l'alcoolodépendance chez ces personnes interrogées. Les questionnaires permettront d'avoir plus d'informations concernant ces prescriptions.

Dix médecins psychiatres ont déclaré avoir déjà utilisé le baclofène dans le passé. La plupart ont arrêté car ils redoutaient les plaintes ou n'avaient pas vu d'efficacité lors de cette expérience.

#### 4.1.1.3.4 Déroutement de l'enquête téléphonique

Un grand nombre de psychiatres exercent dans des cabinets privés ou dans des CMP, centres spécialisés... : il s'agit de médecins que nous avons pu joindre relativement facilement.

Par contre, il a été très difficile de joindre les psychiatres exerçant dans des grandes structures. Il paraît donc important d'expliquer la façon dont cette enquête a été menée chez ces médecins, pour montrer ses limites.

Dans un premier temps, comme nous l'avons expliqué précédemment, environ 44 psychiatres exercent au Centre Hospitalier Alpes-Isère (Saint-Egrève). Il est particulièrement difficile d'appeler ou de demander à joindre tous les médecins exerçant dans un même service. Cette structure est divisée en pôles (pôle urgence, pôle Voiron Briève Chartreuse, pôle handicap addiction réhabilitation...) puis en services. D'après la liste de l'ordre, nous avons donc regroupé les médecins en fonction de ces pôles. Après avoir appelé l'accueil pour avoir tous les numéros, nous avons joint tous les services correspondants à la liste. Lorsqu'un des médecins du service est disponible pour répondre à l'enquête, il est questionné de façon à ce que sa réponse puisse être transposée également à celles des autres personnes exerçant avec lui. La réponse de ce médecin est donc comptabilisée un nombre de fois correspondant au nombre de médecins exerçant dans une même structure. Cette façon de procéder peut donc entraîner une perte d'information. Parfois le médecin ne voulant pas s'avancer pour les autres personnes travaillant avec lui, celles-ci sont comptabilisées comme injoignables.

Cette même démarche a été mise en place pour la « clinique le Coteau » (environ 4 médecins), le centre hospitalier « L.Hussel » (environ 7 médecins), le « centre psychologique Nord Dauphine » (environ 7 médecins).

#### 4.1.1.4 Conclusion de l'enquête de prévalence

Malgré l'engouement général, il ressort une prudence des médecins quant à l'utilisation de cette nouvelle thérapeutique. En effet, toutes spécialités confondues, seulement 6,7% de ces médecins déclarent utiliser le baclofène dans la prise en charge des addictions.

Les médecins addictologues sont les plus gros prescripteurs : 16,7% d'entre eux déclarent l'utiliser. Pour les autres, c'est l'absence d'AMM et d'informations qui sont le principal frein à sa prescription.

Malgré ce que nous avons pu penser, les hépato-gastro-entérologues ne prescrivent pas de baclofène dans la prise en charge des dépendances car ils sont très peu nombreux à prendre en charge des patients souffrant d'alcoolisme du fait de la diversité des activités incombant à leur activité. Lorsqu'ils interviennent dans ce type de pathologies, ils le font le plus souvent à des stades ne correspondant pas à la mise en place d'un traitement du maintien de l'abstinence (phase de sevrage ou phase où apparaissent les comorbidités liées à l'alcool).

Le nombre de psychiatres prescrivant le baclofène dans les addictions est relativement faible (5,9%). Cela vient surtout du fait qu'un grand nombre d'entre eux ne prend pas en charge ce type de patients ou procède uniquement à une prise en charge psychothérapeutique.

L'absence d'AMM et le manque d'informations sont deux raisons évoquées par l'ensemble des médecins.

Malgré l'importante médiatisation de cette molécule et l'enjeu qu'elle peut représenter dans la prise en charge de l'alcoolisme, certains médecins étaient peu réceptifs à cette enquête et ne connaissaient pas ou peu le baclofène (surtout les hépato-gastro-entérologues et certains psychiatres).

La prise en charge de l'alcoolodépendance passe le plus souvent par la prescription d'Aotal® ou de Revia® sauf chez les psychiatres chez lesquels la prise en charge psychothérapeutique est la plus importante.

En règle générale, les avis concernant cette thérapeutique divergent. Certains sont très enthousiastes alors que d'autres sont complètement opposés à son utilisation.

De « gros foyers » de prescription ont pu être mis en évidence. En effet, cette enquête a permis d'envoyer un nombre important de questionnaires.

#### **4.1.2 Questionnaires destinés aux prescripteurs et aux patients**

##### **4.1.2.1 Questionnaire prescripteur**

Chez ce médecin, la mise en place et l'arrêt du traitement (chronologie de l'augmentation et de la décroissance des doses) respectent les recommandations de la littérature. Cependant la dose moyenne efficace utilisée est faible par rapport aux résultats de la littérature : le baclofène serait un des seuls à supprimer complètement le craving lorsqu'il est utilisé à hautes doses. La dose maximale utilisée est bien au-delà de celle de l'AMM, on se rapproche des doses utilisées par Olivier Ameisen.

Les modalités de prises (deux prises par jour et pas de prise additionnelle) diffèrent des protocoles suivis par Ameisen et Pascal Gache (quatre prises par jour et prises additionnelles en cas de besoins).

La durée de trois mois pour décréter l'inefficacité thérapeutique semble appropriée. En effet, c'est la durée nécessaire pour éliminer tout effet placebo lié à l'espoir d'une nouvelle thérapeutique et à la prise en charge par un médecin.

La fréquence rapprochée du suivi (une fois par semaine) peut être en partie responsable de la réussite du traitement. En effet, il s'agit d'une partie intégrante de la prise en charge des addictions.

Les résultats concernant l'amélioration globale du patient sous baclofène sont surprenants et très prometteurs. Il sera intéressant de les comparer aux résultats des autres prescripteurs et également à ceux des patients qui peuvent avoir une autre vision. De plus, il semble que les profils de sécurité et de dépendance du baclofène soient acceptables, permettant son utilisation dans la prise en charge des addictions.

Plusieurs points ne semblent pas avoir été bien compris. Le tableau permettant de déterminer le nombre de patients traités par baclofène par rapport aux autres thérapies et l'incidence de ces prescriptions n'est pas exploitable. Il indique qu'il aurait 30 patients sous baclofène inclus en un an contre seulement 10 sous autres thérapeutiques alors qu'il déclare utiliser le baclofène en dernière intention. De plus, le médecin déclare utiliser le baclofène dans la prise en charge du sevrage mais pas dans la réduction des rechutes. On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une erreur concernant le terme de « sevrage » puisque les patients sont traités pendant au moins un an : il s'agit donc d'une prise en charge du maintien de l'abstinence. Il faudra donc déterminer si les autres médecins remplissent correctement ces items ou s'il s'agit d'une partie à améliorer.

#### 4.1.2.2 Questionnaire patient

Un seul questionnaire patient est présenté dans cette thèse ne permettant pas de tirer de conclusions significatives. On peut seulement présenter les effets du baclofène chez ce patient. Le baclofène semble être efficace dans la mesure où il a permis une réduction significative de la consommation alcoolique. Seulement, il n'apparaît pas être aussi « miraculeux » que le suggère les médias et certains auteurs puisqu'il y a réduction mais pas disparition totale du craving. Le contrôle de la consommation semble demander des efforts importants à cette personne. Cependant, les doses utilisées chez ce patient sont inférieures à celles utilisées par Olivier Ameisen.

Le profil de tolérance paraît acceptable : il y a poursuite de l'activité professionnelle et du traitement malgré les effets indésirables (qui sont ceux retrouvés dans la littérature). De plus, aucune dépendance n'est détectée.

Le baclofène n'a pas ou peu d'effets sur l'anxiété, la dépression. Quelques différences apparaissent à ce niveau en fonction des tests. Ceci montre l'intérêt d'associer plusieurs tests pour caractériser un même effet.

Le questionnaire a été bien rempli par cette personne. On peut noter qu'il s'agit d'un professionnel de santé ce qui peut faciliter la compréhension et le remplissage d'un questionnaire médical.

## 4.2 Avantages et limites de ce travail

### 4.2.1 L'enquête téléphonique :

#### 4.2.1.1 Les biais :

C'est l'écart entre une mesure et la réalité. Il désigne une erreur systématique dans l'estimation d'un paramètre. Plusieurs biais ont été identifiés.

- ❖ **Le biais de sélection** qui affecte la constitution de la population d'enquête. Il concerne le processus par lequel les sujets sont choisis au sein d'une population.

Les échantillons ont été constitués grâce au site du conseil de l'ordre des médecins. Cependant au fil de l'enquête, on a constaté que le site n'était pas toujours à jour. Il y a des

changements d'adresses, des changements de numéros de téléphone, l'acquisition de nouvelles compétences (d'addictologie), l'obtention de nouveaux diplômes et des changements d'activité (réorientation du médecin vers une autre pratique) qui ne sont pas pris en compte. En effet, c'est au médecin de prévenir l'ordre de tout changement afin que celui-ci puisse mettre à jour le site internet. Cette démarche nécessite l'envoi de nombreux documents expliquant la non implication des médecins.

Ces changements sont effectués au niveau départemental puis validés au niveau national. Les données réelles ne sont donc pas toujours accessibles.

Certaines informations concernant les changements de coordonnées des médecins ont du être recherchés. Pour ce faire, un moteur de recherche et les pages jaunes ont été utilisés.

#### ❖ **Le biais de non réponse ou réponse partielle**

La réponse du médecin est liée au statut de l'enquêteur. En effet, le fait de se présenter comme étudiante (sous la direction d'un médecin) ou pharmacien a moins de poids que l'appel d'un médecin du CHU. La réponse obtenue ne sera pas la même. Se présenter comme étudiante/pharmacien est une perte de chance d'obtenir des réponses et donc des informations. La plupart du temps c'est une secrétaire ou une infirmière qui répond au téléphone, le médecin sera joint plus facilement si c'est un confrère qui demande à lui parler.

Afin de limiter ce biais, un modèle d'appel a été constitué afin d'avoir un discours cadré.

A prendre en compte également, le manque de temps des médecins et spécialistes qui explique que certaines fois ils ne répondent pas ou de façon partielle.

#### ❖ **Le biais de mesure ou d'observation** apparaît lorsque les réponses fournies ne correspondent pas à la réalité de l'opinion des interrogés. Cela conduit donc à un écart entre les réponses obtenues et ce que pensent réellement les interviewés.

Lorsque la réponse est donnée par une tierce personne (secrétaire ou infirmière), la fiabilité des réponses est moindre et tous les éléments souhaités ne sont pas obtenus.

Le contexte actuel (Mediator®) n'est pas propice pour parler de prescription hors AMM, cela a pu entraîner de fausses réponses.

#### **4.2.1.2 Les avantages d'une enquête téléphonique :**

Le taux de participation au cours d'une enquête téléphonique est généralement élevé comme nous l'indique les pourcentages de participation à cette enquête. Les coûts sont limités et elle nécessite peu de main d'œuvre (dans ce cas deux personnes). Les réponses sont obtenues instantanément. De plus, elle permet d'interroger une population dispersée géographiquement.

Cependant comme dans tous les types d'enquêtes, il ne faut pas être trop ambitieux et ne pas prévoir trop de questions.

Il est nécessaire d'adapter le discours en fonction de l'interlocuteur. S'agissant de personnes n'ayant pas beaucoup de temps à consacrer à l'enquête, il faut aller à l'essentiel.

## 4.2.2 Les questionnaires :

### 4.2.2.1 Les biais :

#### ❖ **Biais de sélection**

Les médecins prescripteurs ont été sélectionnés grâce à l'enquête téléphonique. Ce biais correspond donc à celui de l'enquête téléphonique. Le biais concernant l'échantillonnage des patients est inhérent aux médecins.

#### ❖ **Biais d'informations**

On distingue les biais de non-réponse et les biais de mémoire. Les biais de non-réponse correspondent au droit de refus d'une personne de participer à une enquête.

Le biais de mémoire ou biais de rappel peut être présent dans le questionnaire patient puisqu'il lui est demandé de se remémorer son état avant la prescription de baclofène et un grand nombre de questions concerne des événements passés.

#### ❖ **Par rapport au Questionnaire lui-même**

Un questionnaire long peut faire peur aux patients entraînant un risque de non remplissage ou de remplissage partiel. Ceci peut entraîner une perte d'informations.

La formulation des questions doit faire l'objet d'une grande attention. Elles doivent être compréhensibles, courtes, précises.

### 4.2.2.2 Les limites :

Le risque avec les questionnaires est la lenteur des retours. De plus, le taux de retour est généralement faible. Il n'y a pas possibilité d'apporter d'encouragements ni d'aide au remplissage. Si le questionnaire est mal rempli ou illisible, il peut être en partie inexploitable. Un nombre moins important d'informations peut être perçu : on ne peut pas avoir le ressenti du patient par rapport à un entretien.

### 4.2.2.3 Les avantages :

Les questionnaires permettent d'interroger une population dispersée géographiquement. Une grande liberté est laissée aux patients pour répondre (les personnes peuvent répondre à leur rythme en choisissant le moment qui leur va le mieux). Ils garantissent l'anonymat et de nombreuses questions peuvent être posées. L'absence d'un enquêteur assure la non-influence de celui-ci sur l'enquête.

## 4.3 Intérêts de ce travail

La prévalence de médecins prescripteurs a été déterminée grâce à ce travail ainsi que les causes poussant les médecins à rester prudents. Ceci permet d'avoir une idée plus précise de ce qu'il se passe autour de la prescription hors AMM du baclofène.

Suite à l'enquête téléphonique, de « gros foyers » de prescription ont pu être identifiés permettant l'envoi d'un grand nombre de questionnaires.

Deux types de questionnaires ont été constitués permettant d'interroger à la fois les prescripteurs et les patients. Deux visions différentes des effets du baclofène seront ainsi confrontées limitant certains biais :

- Biais liés aux prescripteurs : les réponses de médecins prescrivant cette thérapeutique peuvent être biaisées du fait d'un parti pris. Il est donc intéressant de comparer leurs réponses à celles de leurs patients.
- Biais liés aux patients : les patients peuvent également donner des réponses fausses du fait de leur motivation liée à la présentation de cette molécule comme « un produit miracle ». Les réponses des médecins devraient atténuer ce biais.

Ce travail permettra de caractériser les prescripteurs de baclofène grâce au questionnaire qui leur est dédié, ce qui n'a jamais été fait auparavant. L'étude n'est pas limitée à un service ou à un prescripteur et permettra donc d'avoir une vision globale des prescriptions dans une grande zone géographique (région, département). Elle permettra également d'étudier les effets du baclofène et de caractériser les prescriptions. En effet, puisqu'il est prescrit hors AMM, il n'existe aucun consensus par rapport à son utilisation.

Grâce à l'exhaustivité des questionnaires patients, l'effet du baclofène sera caractérisé au mieux : l'efficacité sur les dépendances de type alcool ou autres, les effets indésirables, les effets sur l'humeur, sur le comportement, sur le sommeil et la qualité de vie des patients seront déterminés. Cette évaluation approfondie n'a jamais été faite auparavant. Elle permettra d'obtenir des résultats plus complets par rapport aux travaux existants.

L'étude approfondie des cas de la littérature concernant le baclofène servira de comparaison aux données qui seront recueillies.

L'exploitation des résultats devrait permettre d'obtenir rapidement des données régionales significatives qui pourront servir de base pour une prescription encadrée, la littérature ne le permettant pas pour le moment. De plus, les Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) ne donneront pas de résultats avant deux ans.

## 5 CONCLUSION :

**THESE SOUTENUE PAR :** FARGES Marie, HAULOTTE Anne-Laure

**TITRE :** CARACTERISATION DE LA PRESCRIPTION ET DES EFFETS DU BACLOFENE (LIORESAL®) DANS LE TRAITEMENT DES DEPENDANCES DE TYPE ALCOOL OU AUTRES

### CONCLUSION

L'alcoolisme est un problème important de santé publique dont les thérapeutiques actuelles connaissent des limites. Il s'agit encore de la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité en France après les maladies cardiovasculaires et les cancers. L'espoir né du livre « Le Dernier Verre » du Docteur Ameisen en 2008 sur le baclofène, a donc entraîné une importante médiatisation et de nombreuses questions de la part des personnes concernées.

Le Lioréal® (baclofène) est un myorelaxant, à point d'impact médullaire, inhibant les réflexes mono et polysynaptiques, possédant une action agoniste sur les récepteurs GABA<sub>B</sub>. Il est prescrit hors AMM dans le cadre des dépendances. Le rôle potentiel des récepteurs GABA<sub>B</sub> dans l'addiction, l'anxiété, la dépression et le sommeil pourrait contribuer à ses effets bénéfiques.

Une recherche approfondie sur les études précliniques et cliniques concernant le baclofène utilisé dans cette indication a été effectuée. Il apparaît qu'il s'agirait d'un des seuls médicaments pouvant entraîner une suppression complète et prolongée du craving à dose élevée. Cependant, le nombre d'études reste relativement faible et celles-ci comportent des limites. Il paraît donc important de réaliser des essais cliniques contrôlés randomisés incluant un grand nombre de patients pour confirmer ou infirmer l'efficacité du baclofène. Deux Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) devraient être mis en place : le premier de 2009 n'a pas débuté et le second de 2011 ne permettra pas d'obtenir des résultats avant deux ans.

Afin de caractériser les modalités de prescription et les effets du baclofène plus précocement et de façon exhaustive (efficacité sur les dépendances type alcool ou autres, effets indésirables, effets sur l'humeur, sur le comportement, sur le sommeil et la qualité de vie des patients), une étude basée sur des questionnaires destinés respectivement aux prescripteurs et aux patients a été mise en place pour combler ce manque de connaissances. Ces questionnaires visent à définir le profil de tolérance du baclofène, les posologies à utiliser, la durée du traitement et le profil des patients répondeurs.

Pour étayer cette étude, une enquête téléphonique de prévalence a été réalisée auprès de 339 médecins de Rhône-Alpes dont 58 médecins addictologues, 58 hépato-gastro-entérologues et 223 psychiatres de l'Isère. Celle-ci a permis l'identification de prescripteurs et l'obtention de données plus précises sur ce qu'il se passe réellement autour de la prescription hors AMM de

cette molécule. Elle a permis d'envoyer vingt-trois questionnaires-prescripteurs aux prescripteurs de Lioréal® (baclofène) ainsi que cent-vingt-cinq questionnaires-patients à la patientèle de ces médecins qui bénéficient de cette prescription dans cette indication depuis au moins trois mois.

Malgré l'engouement général, il ressort une prudence des médecins quant à l'utilisation de cette nouvelle thérapeutique. En effet, toutes spécialités confondues, seul 6,7% de ces médecins déclarent utilisés le baclofène dans la prise en charge des addictions. Les principales raisons étant l'absence d'AMM, le manque d'informations et d'études. Les médecins possédant une spécialisation en addictologie sont les plus gros prescripteurs de baclofène: 16,7 % d'entre eux déclarent l'utiliser. Ils connaissent tous cet usage et suivent de près l'actualité de cette molécule. Les hépato-gastro-entérologues n'utilisent pas ce médicament dans la prise en charge des dépendances. Ils sont très peu nombreux à prendre en charge des patients souffrant d'alcoolodépendances du fait de la diversité des activités incombant à leur activité. Dans le cas contraire, ils le font à des stades ne correspondant pas à la mise en place d'un traitement du maintien de l'abstinence. Ils connaissent mal cette utilisation du baclofène. Concernant les psychiatres, 5,9% d'entre eux prescrivent le baclofène dans la prise en charge des dépendances. Ce pourcentage relativement faible s'explique par le fait qu'un grand nombre d'entre eux ne prend pas en charge ce type de patients ou uniquement par une prise en charge psychothérapeutique. Plusieurs d'entre eux ne connaissent peu ou pas cette indication.

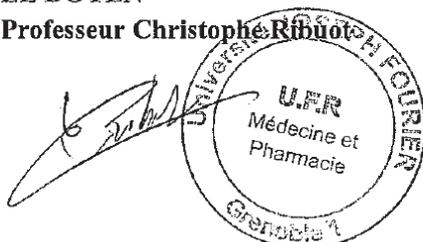
En règle générale, les avis concernant cette thérapeutique divergent. Certains sont très enthousiastes annonçant une balance bénéfice-risque très, voire trop favorable, alors que d'autres sont complètement opposés à son utilisation.

De « gros foyers » de prescription ont pu être mis en évidence. Les résultats obtenus grâce aux questionnaires permettront d'évaluer de manière objective les effets bénéfiques et indésirables de ce traitement.

Cette thèse présente les résultats de l'étude de prévalence alors que les questionnaires feront l'objet d'une analyse statistique ultérieure. L'exploitation des résultats devrait permettre d'obtenir rapidement des données régionales significatives. En cas de confirmation de cette balance bénéfice-risque favorable dans cette addiction dévastatrice dont les traitements actuels ont clairement montré leurs limites, elles pourraient servir de base pour une prescription encadrée.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le 6/12/2011

**LE DOYEN**  
Professeur Christophe Ribuot



**LE PRESIDENT DE LA THESE**  
Professeur Christophe Ribuot

## 6 BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Institut de Veille Sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Alcool et santé en France, état des lieux, 12 septembre 2006, n°34-35. [www.invs.sante.fr/beh/2006/34\\_35/beh\\_34\\_35\\_2006.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2006/34_35/beh_34_35_2006.pdf), consulté le 5 novembre 2010.
- [2] Reynaud M., Ades J., Angel P. and al. Traité d'addictologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2006.
- [3] OMS. Comité OMS d'experts des problèmes liés à la consommation d'alcool. [www.who.int/substances\\_abuse/expert\\_committee\\_alcohol\\_trs944\\_french.pdf](http://www.who.int/substances_abuse/expert_committee_alcohol_trs944_french.pdf), consulté le 5 novembre 2010.
- [4] Lejoyeux M., Ades J., Aubin H-J. Addictologie (abrévés). Masson, Issy-les-Moulineaux, 2009.
- [5] L'alcool en France : un coût dénié, 1ères rencontres parlementaires sur le problème de l'alcool, 27 juin 2006. [www.inpes.sante.fr/30000/pdf/jparlalcool/cr.pdf](http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/jparlalcool/cr.pdf), consulté le 5 novembre 2010.
- [6] Menecier D., Thomas M. Traitement de l'alcoolodépendance. Gastro-entérologie. 2009 ; 9-004-B-10 : 1-11.
- [7] Société Française d'Alcoologie. Baclofène et alcool. [www.Sfalcoologie.asso.fr/download/Baclofène\\_SFA\\_20dec2010.pdf](http://www.Sfalcoologie.asso.fr/download/Baclofène_SFA_20dec2010.pdf), consulté le 15 janvier 2010.
- [8] Mombereau C., Kaupmann K., Froestl W. and al. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety-and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(6): 1050-1062.
- [9] Mombereau C. Thèse de Doctorat en Sciences du vivant, Géosciences et Sciences de l'environnement, « Etude du rôle des récepteurs GABAB dans l'anxiété, la dépression et l'addiction : Approche pharmacologique et génétique », soutenue le 27/02/2006, Faculté Bordeaux I.
- [10] Breslow MF., Fankhauser MP., Potter RL. and al. Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy. *Am J Psychiatry*. 1989; 146: 353-356.
- [11] Drake RG., Davis LL., Cates ME. and al. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother*. 2003; 37: 1177-1181.

- [12] Slattery DA., Desrayaud S., Cryan JF. GABA<sub>B</sub> receptor antagonist-mediated antidepressant-like behavior is serotonin-dependent. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005; 312: 290-296.
- [13] Cryan JF., Slattery DA. GABA<sub>B</sub> receptors and depression. Current status. *Adv Pharmacol*. 2010; 58: 427-451.
- [14] Frankowska M., Filip M., Przegalinski E. Effects of GABA<sub>B</sub> receptor ligands in animal tests of depression and anxiety. *Pharmacol Rep*. 2007; 59(6): 645-655.
- [15] Vienne J., Bettler B., Franken P. and al. Differential effects of GABA<sub>B</sub> receptor subtypes,  $\gamma$ -hydroxybutyric acid, and baclofen on EEG activity and sleep regulation. *The Journal of Neuroscience*. 2010; 30(42): 14174-14204.
- [16] Cousins MS., Roberts D., De Wit H. GABA<sub>B</sub> receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and Alcohol Dependence*. 2002; 65: 209-220.
- [17] Société Française d'Alcoologie. Neurobiologie-Effets cellulaires et moléculaires de l'éthanol. [www.sfalcoologie.asso.fr/download/6b\\_neurobiologie\\_sfa2009.pdf](http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/6b_neurobiologie_sfa2009.pdf), consulté le 10 février 2011.
- [18] Soyka M., Kranzler HR., Berglund M. and al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2008; 9(1): 6-23.
- [19] Lejoyeux M. Conduites alcooliques : prévention et traitement. *Psychiatrie*. 2009 ; 37-398-A-50 : 1-11.
- [20] HAS. Conférence de consensus, Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, 17 mars 1999, Maison de la Chimie, Paris. [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272073/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272073/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant), consulté le 28 décembre 2010.
- [21] Caulin C., Autret-Leca E., Baumelou A. and al. Vidal Recos, 150 synthèses de recommandations thérapeutiques. 3ème édition, Vidal, Issy-les-Moulineaux, juillet 2009. p46-64.
- [22] VidalPro. <http://www.vidalpro.net/accueil.asp?site=2>., consulté le 15 février 2011.
- [23] HAS. Commission de transparence. Avis du 13 avril 2005. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031828.pdf>, consulté le 15 février 2011.

- [24] Setiawan E., Pihl R.O., Cox S.M. and al. The Effect of Naltrexone on Alcohol's Stimulant Properties and Self-Administration Behavior in Social Drinkers: Influence of Gender and Genotype. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(6): 1134-1141.
- [25] Pirot S. Les nouvelles directions thérapeutiques dans l'alcoolisme : le récepteur NK1 à l'honneur. *Neuropsychiatrie : tendances et débats* 2009. 2009; 37: 45-50.
- [26] Caputo F., Vignoli T., Maremmanni I. and al. Gamma Hydroxybutyric Acid (GHB) for the Treatment of Alcohol Dependence: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2009; 6(6): 1917-1929.
- [27] Karhuvaara S., Simojoki K., Virta A. and al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31: 1179-1187.
- [28] AFSSAPS. Résumé des Caractéristiques du Produit, 2008. [afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0121361.htm](http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0121361.htm), consulté le 15 février 2011.
- [29] HAS. Commission de la transparence, avis 15 février 2006, Lioréal® 10mg, comprimés sécables. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032510.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032510.pdf), consulté le 16 février 2011.
- [30] 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.
- [31] Smith CR., LaRocca NG., Giesser BS. and al. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1991; 41(11): 1829-1831.
- [32] Leung NY., Whyte IM., Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas.* 2006; 18(1): 77-82
- [33] Nay JY. Suppression of alcoholism with baclofen: a physician's personal story. *Revue Médicale Suisse.* 15 octobre 2008; 4 (175): 2234.
- [34] Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of physician. *Alcohol & Alcoholism.* 2005; 40: 147-50.
- [35] Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol & Alcoholism.* 2007; 42: 158-60.

- [36] « Un alcoolique guéri donne 500 000 € pour tester le baclofène ». Top santé. Août 2011: 52.
- [37] Echkenazi A. « Un relaxant bientôt testé contre l'alcoolisme ». Le Parisien. Juillet 2011 : 8.
- [38] Szapiro-Manoukian N. « Alcoolisme : le baclofène en attente d'évaluation ». Le Figaro. Mai 2011.
- [39] Ratel H. « Le phénomène baclofène ». Sciences et Avenir. Mars 2011: 8-14
- [40] Boy-Landry V. « Baclofène la molécule qui guérit l'alcoolisme ? ». Paris Match. Mars 2011: 37-40.
- [41] Pierrat D. « Contre l'alcoolisme qu'attend-on pour autoriser le baclofène ». Top Santé. Novembre 2010 : 14-16.
- [42] Société Française d'Alcoologie. Communiqué d'octobre 2008. <http://baclofene.perso.sfr.fr/documents/informationsdiverses/CommuniqueSFA-Octobre2008.pdf>, consulté le 10 septembre 2011.
- [43] Société Française d'Alcoologie. Communiqué du 30 novembre 2010. <http://baclofene.perso.sfr.fr/documents/informationsdiverses/CommuniqueSFA-30Novembre2010.pdf>, consulté le 10 septembre 2011.
- [44] AFSSAPS. Point d'information : Utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. <http://baclofene.perso.sfr.fr/documents/informationsdiverses/CommuniqueAFSSA-PS-6juin2011.pdf>, consulté le 10 septembre 2011.
- [45] Article R.4127-8 du Code de la Santé Publique : liberté de prescription
- [46] Article L.162-4 du Code de la Sécurité Sociale
- [47] Rolland B., Deheul S., Danel T. and al. Un dispositif de prescriptions hors AMM: exemple du baclofène. *Thérapie*. 2010; 65: 511-518.
- [48] Tarika JS., Winger GD. The effect of ethanol, phenobarbital, and baclofen on ethanol withdrawal in the rhesus monkey. *Psychopharmacology*. 1980; 70: 201-208.
- [49] Humeniuk RE., White JM., Onq J. The effect of GABA<sub>B</sub> ligands on alcohol withdrawal in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994; 49: 561-566.
- [50] File SE., Zharkovski A., Gulati K. Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. *Neuropharmacology*. 1991; 30: 183-190.

- [51] File SE., Zharkovsky A., Hitchcott PK. Effects of nitrendipine, chlordiazepoxide, flumazenil and baclofen on the increased anxiety resulting from alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992; 16: 87-93.
- [52] Colombo G., Agabio R., Carai MA. and al. Ability of Baclofen in reducing Alcohol Intake And withdrawal Severity: I-Preclinical Evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24: 58-66.
- [53] Knapp DJ., Overstreet DH., Breese GH. 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.
- [54] Colombo G., Serra S., Vacca G. and al. Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in sP rats exposed to different alcohol concentrations. *Eur J Pharmacol*. 2006; 550: 123-126.
- [55] Colombo G., Vacca G., Serra S. and al. Baclofen supresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology*. 2003; 167: 221-224.
- [56] Walker BM., Koob GF. The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31: 11-18.
- [57] Stromberg MF. The effect of baclofen alone and in combination with naltrexone on ethanol consumption in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 2004; 78: 743-750.
- [58] Liang J-H., Chen F., Krstew E. and al. The GABA<sub>B</sub> receptor allosteric modulator CGP7930, like baclofen, reduces operant self-administration of ethanol in alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology*. 2006; 50: 632-639.
- [59] Addolorato G., Leggio L., Agabio R. and al. Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clin Pract*. 2006; 6: 1003-1008.
- [60] Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L. and al. Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam. *The American Journal of Medecine*. 2006; 119: 276.e13-276.e18.
- [61] Stallings W., Schrader S. Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review. *J Okla State Med Assoc*. 2007; 100: 354-60.
- [62] Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L. and al. Suppression of Alcohol Delirium Tremens by Baclofen Administration: A Case Report. *Clinical Neuropharmacology*. 2003; 26: 258-262.

- [63] Gache P., Hadengue A. Baclofen improves abstinence in alcoholic cirrhosis: still better to come? *Journal of Hepatology*. 2008; 49(6): 1083-1085.
- [64] Addolorato G., Caputo F., Capristo E. and al. Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II-Preliminary Clinical Evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24: 67-71.
- [65] Flannery BA., Garbutt JC., Cody MW. and al. Baclofen for Alcohol Dependence: A Preliminary Open-Label Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28: 1517-1523.
- [66] Avanesyan A., Runyon BA. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in a real-life clinical setting. *Hepatology*. 2010; 52: A1641.
- [67] Gache P. Baclofène : vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Alcoologie et Addictologie*. 2010; 32: 119-124.
- [68] Addolorato G., Caputo F., Capristo E. and al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol & Alcoholism*. 2002; 37: 504-508.
- [69] Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A. and 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.
- [70] Garbutt JC., Kampov-Polevoy AB., Gallop R. and al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010; 34: 1849-1857.
- [71] Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A. and al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*. 2011; 46: 312-317
- [72] Evans SM., Bisaga PhD., Bisaga A. and al. Acute Interaction of Baclofen in Combination with Alcohol in Heavy Social Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009; 33: 19-30
- [73] Dore G.M., Lo K., Juckes L. and al. Clinical Experience with Baclofen in the Management of Alcohol-Dependent Patient with Psychiatric Comorbidity: A Selected Case Series. *Alcohol and Alcoholism*. 2011; 46(6); 714-720.

- [74] Agabio, Roberta, Marras and al. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27: 319-320.
- [75] Bouzidi A. Thèse de Doctorat en Médecine, « Evaluation du Baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (à partir d'un essai clinique ouvert) », soutenue le 1/12/2010, Faculté de Médecine Lyon Est.
- [76] Alexandre – Dubroeuq C. Thèse de Doctorat en Médecine, « Alcool et Baclofène : étude prospective sur 132 patients suivis pendant un an en ambulatoire », soutenue le 14/04/2011, Faculté Paris Descartes.
- [77] Sanglade O. Thèse de Doctorat en Médecine, « Baclofène, alcool et autres cravings : Intérêts et limites à partir de 13 entretiens qualitatifs », soutenue en juillet 2011, Faculté de Médecine Strasbourg.
- [78] De Beaurepaire R. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. *Psychiatr. Sci. Hum. Neurosci.* 2011; 9: 1-6.
- [79] Leggio L., Garbutt JC., Addolorato G. Effectiveness and safety of Baclofen in the Treatment of Alcohol Dependent Patients. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2010; 9: 33-44.
- [80] Ameisen O. Gamma-hydroxybutyrate (GHB)-deficiency in alcohol-dependence? *Alcohol and Alcoholism*. 2007; 42: 506.
- [81] Addolorato G., Leggio L., Cardone S. and al. Role of the GABAB receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol*. 2009; 43: 559-563.
- [82] Echelle CGI d'amélioration (Clinical Global Impression). [www.echelles-psychiatrie.com/pdf/echelle-cgi-amelioration.pdf](http://www.echelles-psychiatrie.com/pdf/echelle-cgi-amelioration.pdf), consulté le 10 octobre 2011.
- [83] Michaud P. Mesurer l'appétence avec l'échelle ETIAM en recherche et en clinique quotidienne. *Le courrier des addictions*. 2004; 6: 80-84.
- [84] OCDS. [www.alcoologie.ch/ocds.pdf](http://www.alcoologie.ch/ocds.pdf), consulté le 7 octobre 2011.
- [85] Echelle de dépression HAD (HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale) de Sigmund et Snaith. [www.echelles-psychiatrie.com/pdf/echelle-had.pdf](http://www.echelles-psychiatrie.com/pdf/echelle-had.pdf), consulté le 7 octobre 2011.
- [86] Echelle du retentissement émotionnel : HAD. [www.lombalgie-info.fr/fichiers/echelle\\_had.pdf](http://www.lombalgie-info.fr/fichiers/echelle_had.pdf), consulté le 7 octobre 2011.
- [87] Echelle de beck (BDI : Beck Depression Inventory). <http://www.echelles-psychiatrie.com/pdf/echelle-beck.pdf>, consulté le 7 octobre 2011.

- [88] Echelle d'impulsivité de Barratt. [www.affective-sciences.org/node/1656](http://www.affective-sciences.org/node/1656), consulté le 7 octobre 2011.
- [89] Echelle de somnolence d'Epworth. [www.sommeil-mg.net/spip/questionnaires/Echelle%20D'Epworth.pdf](http://www.sommeil-mg.net/spip/questionnaires/Echelle%20D'Epworth.pdf), consulté le 7 octobre 2011.
- [90] Comité Régional d'Education pour la Santé. Outil : Profil de santé de Duke. [http://formathon.fr/formation\\_cres/Docs/Biblio/Outils/DUKE.pdf](http://formathon.fr/formation_cres/Docs/Biblio/Outils/DUKE.pdf), consulté le 7 octobre 2011.
- [91] Hôpitaux Universitaire de Genève. Problème d'alcool. Premier-recours.hug-ge.ch/\_library/strategies\_recommandations/problem\_d\_alcool\_2010df.pdf, consulté le 3 août 2011.
- [92] Combine. Penn Alcohol Craving Scale. [www.csc.unc.edu/combine/crforms/](http://www.csc.unc.edu/combine/crforms/), Consulté le 30 août 2011.
- [93] Epsilon. Inventaire d'anxiété de Beck, BAI. [www.lab-epsylon.fr/productions/questionnaires-74.html](http://www.lab-epsylon.fr/productions/questionnaires-74.html), consulté le 30 août 2011.

## 7 ANNEXES

### 7.1 Le Score de Cushman :

Figure 49 : Détermination du score de Cushman [19].

Score	0	1	2	3
Pouls (battements/min)	< 80	81 – 100	101 – 120	> 120
Pression artérielle systolique (mmHg)	< 135	136 – 145	146 – 155	> 155
Fréquence respiratoire (cycles/min)	< 16	16 – 25	26 – 35	> 35
Tremblements	0	de la main en extension	tout le membre supérieur	généralisés
Sueurs	0	paumes	paumes et front	généralisées
Agitation	0	discrète	généralisée/contrôlable	généralisée/incontrôlable
Troubles sensoriels	0	gêne par le bruit, la lumière ou prurit	hallucinations critiquées	hallucinations non critiquées

### 7.2 La dépendance : « Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder » ou DMS IV [3] :

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

- 1) Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a) Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - b) Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.
- 2) Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a) Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
  - b) La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
- 3) La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4) Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
- 5) Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- 6) D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
- 7) L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

### 7.3 Echelle de symptôme de sevrage alcoolique : CIWA- Ar (Addiction Research Foundation Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) [91].

**Nausées/vomissements.** « Vous sentez-vous mal ? Avez-vous vomi ? ». Observation.

- 0 Pas de nausées, pas de vomissements
- 1 Nausées légères, sans vomissement
- 4 Nausées intermittentes avec efforts de vomissement
- 7 Nausées constantes, avec efforts de vomissement et vomissements fréquents

**Tremblements.** Bras tendus et doigts écartés. Observation.

- 0 Pas de tremblement
- 1 Tremblement non visible mais perceptible au contact du bout des doigts
- 4 Tremblement modéré, bras en extension
- 7 Tremblement sévère, même avec bras non-tendus

**Transpiration.** Observation.

- 0 Pas de transpiration visible
- 1 Transpiration à peine visible, mains moites
- 4 Transpiration visible sur le front
- 7 Transpiration profuse

**Anxiété.** « Vous sentez-vous nerveux ? ». Observation.

- 0 Pas d'anxiété, détendu
- 1 Anxiété légère
- 4 Anxiété modérée, contenue.
- 7 Etat de panique sévère comme lors de delirium tremens ou de psychose aigue

**Agitation.** Observation.

- 0 Aucune
- 1 Activité motrice légèrement augmentée
- 4 Agitation modérée, activité motrice incessante, continue
- 7 Etat d'agitation motrice constant, mouvements d'avant en arrière durant la plus grande partie de l'interview.

**Troubles tactiles.** « Avez-vous des démangeaisons, des picotements, des fourmillements, des sensations de brûlure, une perte de la sensibilité tactile ou avez-vous l'impression que des petites bêtes se baladent sur ou sous votre peau ? ». Observation.

- 0 Aucun
- 1 Démangeaisons, picotements, diminution de la sensibilité très légère
- 2 Démangeaisons, picotements, diminution de la sensibilité légère

- 3 Démangeaisons, picotements, diminution de la sensibilité modérée
- 4 Hallucinations modérées
- 5 Hallucinations sévères
- 6 Hallucinations très sévères
- 7 Hallucinations continues

**Troubles auditifs.** « Etes-vous davantage conscient des bruits autour de vous ? Sont-ils désagréables ? Vous effraient-ils ? Entendez-vous certains bruits qui vous perturbent ? Entendez-vous des choses dont vous savez pertinemment qu'elles ne peuvent pas être entendues ? ». Observation

- 0 Aucun
- 1 Bruit désagréables, effrayants, à peine audibles
- 2 Bruits désagréables, effrayants très légers
- 3 Bruits désagréables, effrayants modérés
- 4 Hallucinations modérées à sévères
- 5 Hallucinations sévères
- 6 Hallucinations très sévères
- 7 Hallucinations continues

**Troubles visuels.** « La lumière vous semble-t-elle trop claire ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Voyez-vous des choses qui vous troublent, vous dérangent ? Voyez-vous des choses dont vous savez pertinemment qu'elles ne peuvent pas être vues ? ». Observation.

- 0 Aucun
- 1 Sensibilité très légère
- 2 Sensibilité légère
- 3 Sensibilité modérée
- 4 Hallucinations modérées à sévères
- 5 Hallucinations sévères
- 6 Hallucinations très sévères
- 7 Hallucinations continues

**Maux de tête, tête lourde.** « Avez-vous dans votre tête des sensations différentes ? Avez-vous l'impression qu'une bande serre votre tête ? » Ne pas prendre en compte de légers vertiges.

- 0 Aucun
- 1 Troubles très légers
- 2 Troubles légers
- 3 Troubles modérés
- 4 Troubles modérés à sévères
- 5 Troubles sévères
- 6 Troubles très sévères
- 7 Troubles extrêmement sévères

**Désorientation dans le temps, l'espace et sur la personne.** « Quel jour sommes-nous ? Qui êtes-vous ? Qui suis-je ? »

- 0 Orienté + capable de faire une série d'additions
- 1 Incapable de faire une série d'additions et n'est pas sûr sur la date d'aujourd'hui
- 2 Désorienté dans le temps (max. 2 jours)
- 3 Désorienté dans le temps (plus de 2 jours)
- 4 Désorienté dans l'espace et/ou sur la personne.

#### 7.4 Questionnaire CAGE

- 1) Avez-vous déjà ressenti le besoin de DIMINUER votre consommation d'alcool ?
- 2) Votre ENTOURAGE vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?
- 3) Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez TROP ?
- 4) Avez-vous déjà eu besoin d'ALCOOL le matin pour vous sentir en forme ?

Deux réponses positives ou plus font suspecter un problème d'alcool

## 7.5 Evaluation du craving: the Penn Alcohol Craving Scale [92].

**Instructions:** Please read each item carefully and **circle** the number that best describes your craving during the past week.

1. During the past week how often have you thought about drinking or about how good a drink would make you feel
  - 0.....0 times during the past week
  - 1.....1 to 2 times during the past week
  - 2.....3 to 4 times during the past week
  - 3.....5 to 10 times during the past week or 1 to 2 times per day
  - 4.....11 to 20 times during the past week or 2 to 3 times per day
  - 5.....20 to 40 times during the past week or 3 to 6 times per day
  - 6.....more than 40 times during the past week or more than 6 times per day
  
2. At its most severe point, how strong was your craving during the past week?
  - 0.....None at all
  - 1.....Slight, that is a very mild urge
  - 2.....Mild urge
  - 3.....Moderate urge
  - 4.....Strong urge, but easily controlled
  - 5.....Strong urge and difficult to control
  - 6.....Strong urge and would have drunk alcohol if it were available
  
3. During the past week how much time have you spent thinking about drinking or about how good a drink would make you feel ?
  - 0.....None at all
  - 1.....Less than 20 minutes
  - 2.....21-45 minutes
  - 3.....46-90 minutes
  - 4.....90 minutes-3 hours
  - 5.....Between 3 to 6 hours
  - 6.....More than 6 hours
  
4. During the past week how difficult would it have been to resist taking a drink if you had known a bottle were in your house?
  - 0.....Not difficult at all
  - 1.....Very mildly difficult
  - 2.....Mildly difficult
  - 3.....Moderately difficult
  - 4.....Very difficult
  - 5.....Extremely difficult
  - 6.....Would not be able to resist
  
5. Keeping in mind your responses to the previous questions, please rate your overall average alcohol craving (that is, thoughts about drinking) for the past week.
  - 0.....Never had the urge to drink
  - 1.....Rarely had the urge to drink
  - 2.....Occasionally had the urge to drink
  - 3.....Sometimes had the urge to drink
  - 4.....Often had the urge to drink
  - 5.....Had the urge to drink most of the time
  - 6.....Had the urge to drink nearly all of the time

## 7.6 Evaluation de l'anxiété: the Beck Anxiety Inventory [93].

Consignes: Au cours de la semaine dernière, en incluant aujourd'hui, avez-vous ressenti les choses suivantes ?

	Pas du tout	Peu	Modérément	Sévèrement
1. Sensation d'engourdissement ou de picotement---	-1-	-2-	-3--	--4--
2. Bouffées de chaleur-----	-1-	-2-	-3--	--4--
3. « Jambes molles », tremblements dans les jambes	-1-	-2-	-3--	--4--
4. Incapacité de se détendre-----	-1-	-2-	-3--	--4--
5. Crainte que le pire n'arrive-----	-1-	-2-	-3--	--4--
6. Etourdissement ou vertiges-----	-1-	-2-	-3--	--4--
7. Battements cardiaques marqués-----	-1-	-2-	-3--	--4--
8. Manque d'assurance dans les mouvements (perte d'équilibre)-----	-1-	-2-	-3--	--4--
9. Terreur-----	-1-	-2-	-3--	--4--
10. Nervosité-----	-1-	-2-	-3--	--4--
11. Impression d'étouffer-----	-1-	-2-	-3--	--4--
12. Tremblements des mains-----	-1-	-2-	-3--	--4--
13. Tremblements-----	-1-	-2-	-3--	--4--
14. Peur de perdre le contrôle-----	-1-	-2-	-3--	--4--
15. Respiration difficile-----	-1-	-2-	-3--	--4--
16. Peur de mourir-----	-1-	-2-	-3--	--4--
17. Sensation de peur-----	-1-	-2-	-3--	--4--
18. Indigestion ou malaise abdominal-----	-1-	-2-	-3--	--4--
19. Sensation d'évanouissement-----	-1-	-2-	-3--	--4--
20. Rougissement du visage-----	-1-	-2-	-3--	--4--
21. Transpiration (non lié à la chaleur)-----	-1-	-2-	-3--	--4--

## 7.7 Lettre destinée aux médecins prescripteurs lors des envois: note explicative

### Pharmacologie

Centre Hospitalier Universitaire  
Faculté de Médecine de Grenoble

Grenoble, le 31 octobre 2011



---

#### Pharmacologie Clinique

Pr Jean-Luc Cracowski

[Jean-Luc.Cracowski@ujf-grenoble.fr](mailto:Jean-Luc.Cracowski@ujf-grenoble.fr)

[JL.Cracowski@chu-grenoble.fr](mailto:JL.Cracowski@chu-grenoble.fr)

Tel : 04.76.76.92.60

Fax : 04.76.76.92.62

#### Pharmacologie Fondamentale

Pr Françoise Stanke-Labesque

[FStanke@chu-grenoble.fr](mailto:FStanke@chu-grenoble.fr)

Tel : 04.76.76.54.92

Fax : 04.76.76.89.38

#### Pharmacologie Addictologie

Pr Maurice Dematteis

[Maurice.Dematteis@ujf-grenoble.fr](mailto:Maurice.Dematteis@ujf-grenoble.fr)

[MDematteis@chu-grenoble.fr](mailto:MDematteis@chu-grenoble.fr)

Tel : 04.76.63.71.71 / 04.76.76.62.36

Fax : 04.76.63.71.78

#### Pharmacovigilance - CEIP

Addictovigilance

Dr Michel Mallaret

[MMallaret@chu-grenoble.fr](mailto:MMallaret@chu-grenoble.fr)

[pharmacovigilance@chu-grenoble.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr)

[pharmacodependance@chu-grenoble.fr](mailto:pharmacodependance@chu-grenoble.fr)

Tel : 04.76.76.51.45/46

Fax : 04.76.76.56.55

---

Madame, Monsieur,

Suite à notre appel, nous vous envoyons les questionnaires à remettre à vos (votre) patient(s) ainsi que celui qui vous est destiné.

Comme nous vous avons expliqué, nous réalisons, sous la responsabilité du professeur Dematteis et du docteur Mallaret du CHU de Grenoble, une étude sur le baclofène utilisé comme traitement dans les addictions (alcool, tabac, produits illicites...). Grâce à vos réponse et à celles de vos patients, nous cherchons à caractériser les prescriptions et les effets du baclofène dans le traitement des dépendances.

Vous trouverez dans cette enveloppe :

- Pour les patients : les questionnaires patients, une note explicative, des enveloppes préaffranchies à leur remettre lors d'une consultation. Ils devront nous les renvoyer directement.
- Pour vous : le questionnaire prescripteur et une enveloppe préaffranchie pour retour.

Nous vous remercions de votre attention et de votre implication.

Anne-Laure Haulotte  
06 62 63 94 18  
[annelaurehaulotte@yahoo.fr](mailto:annelaurehaulotte@yahoo.fr)

Marie Farges  
06 71 38 18 37  
[mariefarges@hotmail.fr](mailto:mariefarges@hotmail.fr)

## 7.8 Lettre destinée aux patients : note explicative concernant le questionnaire

### Pharmacologie

Centre Hospitalier Universitaire  
Faculté de Médecine de Grenoble



**Pharmacologie Clinique**  
**Pr Jean-Luc Cracowski**  
[Jean-Luc.Cracowski@ujf-grenoble.fr](mailto:Jean-Luc.Cracowski@ujf-grenoble.fr)  
[JL.Cracowski@chu-grenoble.fr](mailto:JL.Cracowski@chu-grenoble.fr)  
Tél : 04.76.76.92.60  
Fax : 04.76.76.92.62

**Pharmacologie Fondamentale**  
**Pr Françoise Stanke-Labesque**  
[FStanke@chu-grenoble.fr](mailto:FStanke@chu-grenoble.fr)  
Tél : 04.76.76.54.92  
Fax : 04.76.76.89.38

**Pharmacologie Addictologie**  
**Pr Maurice Dematteis**  
[Maurice.Dematteis@ujf-grenoble.fr](mailto:Maurice.Dematteis@ujf-grenoble.fr)  
[MDematteis@chu-grenoble.fr](mailto:MDematteis@chu-grenoble.fr)  
Tél : 04.76.63.71.71 / 04.76.76.62.36  
Fax : 04.76.63.71.78

**Pharmacovigilance - CEIP**  
**Addictovigilance**  
**Dr Michel Mallaret**  
[MMallaret@chu-grenoble.fr](mailto:MMallaret@chu-grenoble.fr)  
[pharmacovigilance@chu-grenoble.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr)  
[pharmacodependance@chu-grenoble.fr](mailto:pharmacodependance@chu-grenoble.fr)  
Tél : 04.76.76.51.45/46  
Fax : 04.76.76.56.55

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a prescrit le Baclofène (ou Lioresal®) qui est un médicament pouvant présenter un intérêt thérapeutique dans la prise en charge des addictions, comme celles liées à l'alcool ou à d'autres produits. Actuellement, ce médicament n'a pas d'indication officielle dans cette pathologie. Par conséquent, les modalités de prescription de ce médicament, ses effets bénéfiques et ses effets indésirables, notamment aux doses employées dans les addictions, nécessitent d'être mieux caractérisées.

Notre étude vise à combler ce manque de connaissance à travers un questionnaire anonyme. Nous vous demanderons uniquement d'indiquer les deux premiers lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom pour coder votre questionnaire. Les données recueillies sont strictement confidentielles. Sont inclusibles dans cette étude les patients âgés d'au moins 18 ans, traités par Baclofène pour une addiction de type alcool ou autre, depuis au moins 3 mois, à une dose considérée comme efficace dans cette pathologie.

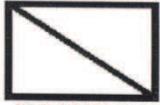
Ce questionnaire dure environ 1h30 à 2h et comprend deux parties. La première partie caractérise votre addiction, les modalités de prescription du Baclofène, les effets bénéfiques et les effets indésirables de ce traitement. La deuxième partie caractérise les modifications de votre humeur, de vos comportements, de votre sommeil et de votre qualité de vie à travers différentes séries de questions. En répondant à ce questionnaire, vous apprendrez à mieux vous connaître et vos réponses pourront servir à dépister certains problèmes. Vous n'êtes pas obligé(e) de remplir les deux parties du questionnaire le même jour.

Nous vous remercions du temps que vous aurez consacré à cette étude et de votre contribution à l'amélioration des connaissances du traitement des addictions. Vous voudrez bien nous renvoyer tout le questionnaire dans les quinze prochains jours à l'aide de l'enveloppe ci-jointe, **sans l'affranchir**.

Pr Maurice Dematteis  
Clinique d'Addictologie

Dr Michel Mallaret  
CEIP-Addictovigilance

## 7.9 Maquette permettant le renvoi des questionnaires

<b>PRIORITAIRE</b> <b>Par avion</b> <small>CCRI/IBRS N°78488</small>	<small>NE PAS AFFRANCHIR</small>  <small>NO STAMP REQUIRED</small>
<hr/>	
<b>RÉPONSE PAYÉE / REPLY PAID</b> <b>FRANCE</b>	
<hr/>	
CHU DE GRENOBLE - PHARMACOVIGILANCE DR MALLARET - DR DEMATTEIS BOULEVARD DE LA CHANTOURNE 38049 GRENOBLE CEDEX 9	

## 7.10 Questionnaire destiné aux médecins prescripteurs

---

### **Caractérisation de la prescription et des effets du Baclofène (Liorésal®) dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
ou Tampon

**Merci d'indiquer la date de remplissage du questionnaire**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## CARACTERISATION DU PRESCRIPTEUR

\* Quelle est votre activité ? Cochez toutes les cases qui vous correspondent :

- Médecin généraliste
- Médecin spécialiste ; précisez la spécialité : .....
- Formation en Addictologie ; précisez la formation :
- DESC d'Addictologie
  - Capacité d'Addictologie
  - Diplôme Universitaire (DU, DIU) ; intitulé du diplôme : .....
- Enseignement post-universitaire ; précisez : .....
- Autre ; précisez : .....

\* Veuillez indiquer :

- votre année de Thèse : .....
- votre ville d'exercice : ..... code postal : .....

\* Quel est votre mode de travail ? (plusieurs réponses possibles)

- en cabinet, seul
- en cabinet, en groupe
- en centre spécialisé (CSAPA, CSST...)
- à l'hôpital
- en réseau
- autre, précisez : .....

\* Si vous n'avez pas de formation en Addictologie, travaillez-vous avec la collaboration d'Addictologues ?

- OUI  NON

\* Comment êtes-vous sollicité(e) dans cette problématique ?

- directement par les patients
- par des confrères / consoeurs
- généralistes
  - spécialistes ; précisez : .....
- autrement ; précisez : .....

## CARACTERISATION DE LA PRESCRIPTION DU BACLOFENE

\* Dans quelles addictions prescrivez-vous du Baclofène ?

- Alcool ; depuis quand (mois, années) : ..... ; nombre de patients : .....
- Tabac ; depuis quand (mois, années) : ..... ; nombre de patients : .....
- Autres produits (médicaments, produits illicites...) ; nombre de patients : .....
- précisez : .....
  - depuis quand (mois, années) : .....
- Autres addictions (dont addictions comportementales...) ; nombre de patients : .....
- précisez : .....
  - depuis quand (mois, années) : .....

\* Indiquez dans chacune des cases du tableau ci-dessous le nombre de patients que vous traitez pour leur dépendance par Baclofène, ou par un autre traitement que le Baclofène :

	Alcool seul	Autres produits seuls	Alcool + autres produits	Total
<b>Nombre de patients traités par Baclofène</b>				
- nombre de patients inclus par mois				
- nombre de patients inclus par an				
<b>Nombre de patients traités par un autre traitement que le Baclofène ***</b>				
- nombre de patients inclus par mois				
- nombre de patients inclus par an				

\*\*\*Veuillez préciser les traitements autres que le Baclofène : .....

.....

\* Pour quelles indications prescrivez-vous le Baclofène ? (plusieurs réponses possibles)

pour sevrer ; précisez la ou les addictions : .....

pour réduire les rechutes ; précisez la ou les addictions : .....

autre ; précisez le ou les effets recherchés, et l'addiction : .....

.....

\* Sur quels critères décidez-vous de prescrire le Baclofène ?

.....

.....

.....

\* Quels autres traitements médicamenteux associez-vous au Baclofène ?

.....

.....

.....

\* Quels autres traitements non médicamenteux associez-vous au Baclofène (ex. psychothérapie...) ?

.....

.....

\* A quelle fréquence re-voyez-vous les patients traités par Baclofène ?

- en tout début de traitement : .....

- ensuite, avant détermination de la dose efficace : .....

- lorsque la dose efficace a été déterminée : .....

- lors de la décroissance posologique : .....

\* Comment prescrivez-vous le Baclofène ?

- posologie initiale : .....

- chronologie de l'augmentation posologique : .....

- sur quels critères adaptez-vous la posologie ?

efficacité ; précisez : .....

effets indésirables ; précisez : .....

développement d'une tolérance (nécessité d'augmenter la dose pour retrouver l'effet initial)

autre ; précisez : .....

- en vous basant sur votre expérience, **à partir de quelle dose** et de **quelle durée** du traitement par Baclofène constatez-vous une amélioration significative des patients ? Vous pouvez indiquer une fourchette.

dose minimale efficace : ..... durée minimale efficace : .....

- en vous basant sur votre expérience, quelle est la **dose moyenne habituellement efficace** de Baclofène et la **dose maximale** que vous vous fixez habituellement ? Vous pouvez indiquer une fourchette.

dose moyenne efficace : ..... dose maximale : .....

- indiquez la plus haute dose que vous avez été amené à prescrire : .....

- indiquez le nombre de prises régulières prescrites par jour : .....

- les prises régulières sont prescrites :  pendant le repas  avant le repas  entre les repas

- prescrivez-vous des prises additionnelles ("si besoin") par jour :  NON  OUI

si OUI ; précisez le nombre minimal /jour : ..... nombre maximal /jour : .....

- sur quels critères décidez-vous de poursuivre le traitement : .....

- après combien de temps décrétez-vous l'inefficacité thérapeutique : .....

- sur quels critères décrétez-vous l'inefficacité thérapeutique : .....

- durée de la prescription à dose efficace avant décroissance posologique : .....

- durée totale de la prescription, toutes phases comprises : .....

- décrivez les modalités de la décroissance posologique en vue du sevrage du Baclofène : .....

- sur quels critères adaptez-vous la décroissance posologique : .....

.....

.....

**\* Quels critères cliniques d'efficacité thérapeutique utilisez-vous ? (plusieurs réponses possibles)**

- consommation (ex. nombre de verres...); précisez : .....
- .....
- signes cliniques d'imprégnation ; précisez : .....
- intensité du craving ⇒ si vous avez coché la case, utilisez-vous une échelle :  OUI  NON
- utilisation de questionnaires ; lesquels : .....
- .....
- autres paramètres cliniques ; listez tous les critères que vous jugez pertinents : .....
- .....
- .....
- .....

A quelle fréquence contrôlez-vous les critères cliniques : .....

**\* Utilisez-vous des critères biologiques pour évaluer vos patients ? (plusieurs réponses possibles)**

- enzymes hépatiques ; précisez : .....
- Numération Formule Sanguine / Volume Globulaire Moyen
- CDT (Carbohyrate Deficient Transferrin / Décarboxy-Transferrine / Transferrine Déficiante en Carbohyrate)
- autres ; précisez : .....
- .....
- .....

A quelle fréquence contrôlez-vous les critères biologiques : .....

**\* Par rapport à la période qui a précédé l'instauration du traitement, évaluez l'amélioration globale de vos patients sous Baclofène, qu'elle soit ou non due entièrement au Baclofène, et quelle que soit la dose de Baclofène. Indiquez dans chaque case du tableau le nombre de patients correspondant aux différentes situations ? Si le traitement date de moins de 3 mois, ne renseignez que la première ligne.**

	Alcool seul	Autres produits seuls	Alcool + autres produits
durée traitement < 3 mois			
non évalué / je ne sais pas			
très fortement amélioré (75 à 100%)			
fortement amélioré (50 à 75%)			
modérément amélioré (25 à 50%)			
légèrement amélioré (0 à 25%)			
pas de changement			
légèrement aggravé (0 à -25%)			
modérément aggravé (-25 à -50%)			
fortement aggravé (-50 à -75%)			
très fortement aggravé (-75 à -100%)			

\* Quels sont les effets indésirables les plus fréquemment décrits par vos patients :

.....  
.....  
.....

\* Avez-vous observé des signes en faveur d'un abus ou d'une dépendance au Baclofène ?

- Abus :  NON  OUI ; combien de fois et décrivez : .....

- Dépendance :  NON  OUI ; combien de fois et décrivez : .....

\* Quels sont vos critères d'arrêt du Baclofène ?

- effets indésirables ; lesquels : .....
- inefficacité thérapeutique
- développement d'une tolérance
- non observance thérapeutique
- abus
- autres ; précisez : .....

\* Avez-vous rencontré des problèmes lors du sevrage du Baclofène ?

NON  OUI ; précisez : .....

\* Dans votre stratégie thérapeutique, quelle est la place du Baclofène par rapport aux médicaments utilisés dans le sevrage (ex. benzodiazépines...), aux médicaments pour réduire les rechutes (ex. Aotal® ; Révia® ; Naltrexone® ; Esperal®, Topiramate®...), ou encore aux médicaments pour traiter les comorbidités associées (anxiolytiques, antidépresseurs...) ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

\* Inscrivez-vous la mention "Prescription hors AMM" sur l'ordonnance ?

NON  TOUJOURS  PARFOIS

\* Avez-vous été confronté(e) à des refus de délivrance du Baclofène dans cette indication ?

NON  OUI ; combien de fois : .....

## 7.11 Questionnaire destiné aux patients sous Baclofène

---

### Caractérisation de la prescription et des effets du Baclofène (Liorésal®) dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres

- Merci d'indiquer :
- les 2 premières lettres de votre nom : \_\_\_\_/\_\_\_\_/
  - la première lettre de votre prénom : \_\_\_\_\_
  - la date de remplissage du questionnaire :
    - première partie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_
    - deuxième partie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Chaque feuille du questionnaire comprend  
des questions sur le recto et le verso

## INFORMATIONS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES

Sexe :  Homme      Date de naissance : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Femme

Taille : \_\_\_\_\_ Poids : \_\_\_\_\_

Ville d'habitation : \_\_\_\_\_ Code postal : \_\_\_\_\_

Profession : \_\_\_\_\_ Etes-vous en activité actuellement :  OUI  NON  
si réponse NON, précisez :  arrêt maladie     accident du travail     chômage

Situation familiale :  seul     en couple    nombre d'enfants : \_\_\_\_\_

Antécédents médicaux (listez) : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## VOTRE ADDICTION

\* Etes-vous dépendant à l'alcool ?  OUI     NON

\* Consommez-vous ou avez-vous consommé ces produits ? Cochez les cases nécessaires.

<input type="checkbox"/> cannabis	<input type="checkbox"/> amphétamine	<input type="checkbox"/> héroïne	<input type="checkbox"/> morphine
<input type="checkbox"/> cocaïne	<input type="checkbox"/> ecstasy	<input type="checkbox"/> subutex	<input type="checkbox"/> codéine
<input type="checkbox"/> crack	<input type="checkbox"/> LSD	<input type="checkbox"/> méthadone	<input type="checkbox"/> kétamine
<input type="checkbox"/> methamphétamine	<input type="checkbox"/> autre, précisez : _____		

Médicaments pour traiter :

<input type="checkbox"/> l'insomnie	<input type="checkbox"/> la somnolence	<input type="checkbox"/> l'anxiété	<input type="checkbox"/> la dépression
<input type="checkbox"/> la douleur	<input type="checkbox"/> la migraine	<input type="checkbox"/> l'épilepsie	<input type="checkbox"/> l'allergie
<input type="checkbox"/> le nez qui coule	<input type="checkbox"/> la toux	<input type="checkbox"/> l'asthme	<input type="checkbox"/> la constipation
<input type="checkbox"/> la diarrhée	<input type="checkbox"/> la maladie de Parkinson		

Indiquez le nom de ces médicaments : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

tabac

- indiquez le nombre de cigarettes fumées par jour : \_\_\_\_\_

- consommation actuelle : depuis combien de mois ou années ? \_\_\_\_\_

- âge de début du tabagisme : \_\_\_\_\_

- depuis quel âge êtes-vous dépendant au tabac : \_\_\_\_\_

\* Parmi tous les produits indiqués ci-dessus sauf le tabac :

- quel a été le premier consommé : \_\_\_\_\_

- indiquez ceux qui ont entraîné une dépendance : \_\_\_\_\_

- quel a été le premier à entraîner une dépendance : \_\_\_\_\_



- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> pour avoir moins d'émotions        | <input type="checkbox"/> car je me méprise               | <input type="checkbox"/> être créatif                         |
| <input type="checkbox"/> avoir moins de sensations          | <input type="checkbox"/> car j'en veux à tout le monde   | <input type="checkbox"/> pour avoir des hallucinations        |
| <input type="checkbox"/> avoir envie de quelque chose       | <input type="checkbox"/> car je ne suis pas sociable     | <input type="checkbox"/> pour appartenir à un groupe          |
| <input type="checkbox"/> pour vaincre ma timidité           | <input type="checkbox"/> car je suis un faible           | <input type="checkbox"/> faire comme les autres               |
| <input type="checkbox"/> être moins "coincé"                | <input type="checkbox"/> car je ne mérite rien d'autre   | <input type="checkbox"/> faciliter le contact                 |
| <input type="checkbox"/> être moins passif                  | <input type="checkbox"/> par curiosité                   | <input type="checkbox"/> pour faire la fête                   |
| <input type="checkbox"/> pour me sentir plus sûr de moi     | <input type="checkbox"/> par jeu                         | <input type="checkbox"/> pour me sentir plus sensuel          |
| <input type="checkbox"/> me donner du courage               | <input type="checkbox"/> pour transgresser les interdits | <input type="checkbox"/> améliorer ma sexualité               |
| <input type="checkbox"/> me sentir moins coupable           | <input type="checkbox"/> pour me rebeller                | <input type="checkbox"/> avoir du désir sexuel                |
| <input type="checkbox"/> me sentir plus digne               | <input type="checkbox"/> car c'est "cool"                | <input type="checkbox"/> améliorer mes érections              |
| <input type="checkbox"/> avoir moins honte                  | <input type="checkbox"/> pour être bien, "zen"           | <input type="checkbox"/> améliorer mes éjaculations           |
| <input type="checkbox"/> diminuer mes doutes                | <input type="checkbox"/> pour "planer"                   | <input type="checkbox"/> avoir des orgasmes sexuels           |
| <input type="checkbox"/> pour avoir confiance en moi        | <input type="checkbox"/> me sentir libre                 | <input type="checkbox"/> vivre des fantasmes sexuels          |
| <input type="checkbox"/> avoir confiance aux autres         | <input type="checkbox"/> passer un bon moment            | <input type="checkbox"/> avoir des pratiques sexuelles "hard" |
| <input type="checkbox"/> pour être tolérant avec les autres | <input type="checkbox"/> avoir du plaisir                | <input type="checkbox"/> sans raison, je bois pour boire      |
|   | <input type="checkbox"/> avoir de l'appétit              | <input type="checkbox"/> autres raisons, précisez ci-dessous  |

: .....

\* Dans la liste ci-dessus, entourez les effets les plus recherchés.

\* Marquez un "1" à côté des raisons qui vous ont poussé à consommer la première fois.

### 3 - Prise en charge de votre addiction

\* **Quels médicaments pour votre addiction avez-vous pris avant le Baclofène ?** Cochez les cases, indiquez la dose en nombre de comprimés par jour, et la durée approximative du traitement (en semaines, mois, années).

- Aotal - dose, durée : .....  Naltrexone - dose, durée : .....
- Revia - dose, durée : .....  Esperal - dose, durée : .....

Autres : indiquez en lettres capitales le nom des autres médicaments, la dose et la durée de ces traitements.

Pour vous aider, voici une liste non exhaustive de médicaments : Equanil, Méprobamate, Xanax, Alprazolam, Lexomil, Bromazépam, Séresta, Téresta, Lorazépam, Valium, Diazépam, Lysanxia, Prazépam, Rivotril, Rohypnol, Vétran, Nordaz, Victan, Tranxène, Urbanyl, Librax, Nuclalon, Havlane, Noctamide, Mogadon, Normison, Stillnox, Zolpidem, Imovane, Zopiclone, Mépronizine, Théralène, Noctran, Donormyl, Noctyl, Lidene, Phénergan, Circadin, Séropram, Citalopram, Séroplex, Prozac, Fluoxétine, Floxyfral, Fluvoxamine, Deroxat, Paroxétine, Divarius, Zoloft, Sertraline, Buspar, Buspirone, Lyrica, Atarax, Cymbalta, Ixel, Effexor, Venlafaxine, Athymil, Miansérine, Norset, Mirtazapine, Stablon, Valdoxan, Laroxy, Elavil, Defanyl, Anafranil, Clomipramine, Prothiaden, Quitaxon, Tofranil, Ludiomil, Surmontil, Marsilid, Moclamine, Zyprexa, Olanzapine, Zypadhera, Risperdal, Risperidone, Tiapridal, Tercian, Haldol, Fluanxol, Clopixol, Largactil, Loxapac, Nozinan, Solian, Amisulpiride, Abilify, Leponex, Clozapine, Piportil, Modécate, Semap, Orap, Neuleptil, Dogmatil, Sulpiride, Ritaline, Concerta, Quasym, Modafinil, Olmifon, Subutex, Buprénorphine, Méthadone, N-Acétylcystéine, Epitomax, Topiramate, Térallithe, Dépakote, Dépamide, Tégréto, Carbamazépine, Lamictal, Lamotrigine, Nicotine, Zyban, Champix...

.....  
 .....  
 .....

\* **Avez-vous été hospitalisé pour votre addiction ?**  NON  OUI, indiquez la raison ci-dessous :

sevrage /cure ; nombre de fois : .....  post-cure ; nombre de fois : .....

durée minimale de votre abstinence : ..... durée maximale de votre abstinence : .....

complications liées à l'addiction ; - quelles complications : .....

- indiquez le nombre de fois : .....

autre, précisez : .....

\* **Avez-vous réalisé des sevrages en ambulatoire, sans hospitalisation ?**

sur prescription médicale ; indiquez le nombre de fois : .....

sans prescription, de vous même ; indiquez le nombre de fois : .....

durée minimale de votre abstinence : ..... durée maximale de votre abstinence : .....

si vous n'avez pas été complètement abstinent :

- quelle a été  **votre plus petite**  consommation : .....

- quelle a été la durée de cette petite consommation : .....

- quelle était votre consommation avant cette baisse : .....

\* **Avez-vous une prise en charge non médicamenteuse** (exemple psychothérapie...) : .....

\* **Concernant le suivi de votre addiction**, cochez toutes les cases qui s'appliquent à votre situation :

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> cabinet                              | <input type="checkbox"/> centre (CSAPA, CCAA, CSST...) | <input type="checkbox"/> hôpital                   |
| <input type="checkbox"/> médecin généraliste                  | <input type="checkbox"/> addictologue                  | <input type="checkbox"/> alcoologue                |
| <input type="checkbox"/> psychiatre                           | <input type="checkbox"/> neurologue                    | <input type="checkbox"/> hépato-gastro-entérologue |
| <input type="checkbox"/> autres spécialités, précisez : ..... |  |  |
| <input type="checkbox"/> psychologue                          | <input type="checkbox"/> éducateur spécialisé          | <input type="checkbox"/> assistante sociale        |

## PRESCRIPTION DU BACLOFENE

\* **Comment avez-vous entendu parler du Baclofène la première fois ?**

- |                                     |                                      |                                   |  |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> télévision | <input type="checkbox"/> radio       | <input type="checkbox"/> journaux | <input type="checkbox"/> internet                |
| <input type="checkbox"/> ami        | <input type="checkbox"/> association | <input type="checkbox"/> médecin  | <input type="checkbox"/> livre (ex : Dr Ameisen) |

autrement, précisez : .....

\* **Comment avez-vous obtenu le Baclofène la première fois ?**

- sur prescription médicale       par internet

autrement, précisez : .....

\* **Qui vous a prescrit le Baclofène la première fois ?**

- |   |                                       |  |
|---|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> médecin traitant | <input type="checkbox"/> addictologue | <input type="checkbox"/> alcoologue                |
| <input type="checkbox"/> psychiatre       | <input type="checkbox"/> neurologue   | <input type="checkbox"/> hépato-gastro-entérologue |

autre, précisez : .....

\* **Concernant votre traitement par Baclofène, veuillez préciser en nombre de comprimés par jour :**

- la première dose au début du traitement : ..... cp/j ; date : mois/année : .....

- la dose maximale atteinte : ..... cp/j ; date : mois/année : .....

- nombre de jours, semaines ou mois pour atteindre la dose maximale : .....

- pendant combien de temps avez-vous eu la dose maximale : .....

- dose actuelle : ..... cp/j      depuis quand (précisez la date) : .....

**\* A quelles heures de la journée prenez-vous votre traitement :**

- précisez 8h, 12h..... : .....
- les prises régulières sont :  pendant le repas     avant le repas     entre les repas
- en reprenez-vous si vous en éprouvez le besoin :

NON     OUI ; précisez combien de fois par jour : .....

- vous arrive t-il souvent de prendre plus que ce qui vous est prescrit ?  OUI  NON
- anticipez-vous la plupart du temps les prises de traitement ?  OUI  NON
- augmentez-vous régulièrement votre traitement malgré les conseils de votre médecin ou les rappels de votre entourage ?  OUI  NON
- faites-vous des réserves de médicament ?  OUI  NON
- en avez-vous toujours dans les poches, dans plusieurs pièces de la maison, dans la voiture ?  OUI  NON
- vous sentez-vous tendu ou irritable si vous ne prenez que les doses prescrites ?  OUI  NON
- continuez-vous à prendre plus que ce qui vous est prescrit alors que vous connaissez les risques d'un surdosage ?  OUI  NON
- avez-vous des problèmes relationnels ou professionnels liés à une consommation exagérée de ce médicament ?  OUI  NON
- vous est-il arrivé de falsifier des ordonnances ou de demander une prescription à plusieurs médecins pour avoir plus de médicaments ?  OUI  NON
- avez-vous déjà eu par le passé ce type de comportement ?  OUI  NON
- toutes prises confondues, indiquez le maximum de prises dans une journée : .....
- durée prévue de votre traitement : .....  je ne sais pas

**EFFETS INDESIRABLES DU BACLOFENE**

- Lors du traitement, avez-vous présenté, ou avez-vous actuellement un ou plusieurs de ces effets ?  
Cochez toutes les cases nécessaires et **entourez les effets indésirables actuels.**

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> somnolence              | <input type="checkbox"/> bouche sèche                 | <input type="checkbox"/> baisse de l'appétit     |
| <input type="checkbox"/> fatigue                 | <input type="checkbox"/> bourdonnement d'oreille      | <input type="checkbox"/> nausées                 |
| <input type="checkbox"/> faiblesse musculaire    | <input type="checkbox"/> troubles visuels             | <input type="checkbox"/> vomissements            |
| <input type="checkbox"/> difficulté respiratoire | <input type="checkbox"/> insomnie                     | <input type="checkbox"/> constipation            |
| <input type="checkbox"/> confusion               | <input type="checkbox"/> dépression                   | <input type="checkbox"/> diarrhée                |
| <input type="checkbox"/> hallucinations          | <input type="checkbox"/> euphorie                     | <input type="checkbox"/> douleurs au ventre      |
| <input type="checkbox"/> vertiges                | <input type="checkbox"/> tremblement                  | <input type="checkbox"/> difficultés pour uriner |
| <input type="checkbox"/> troubles de l'équilibre | <input type="checkbox"/> impatience dans les jambes   | <input type="checkbox"/> rougeur de la peau      |
| <input type="checkbox"/> maux de tête            | <input type="checkbox"/> hypotension                  | <input type="checkbox"/> boutons                 |
| <input type="checkbox"/> troubles sensitifs      | <input type="checkbox"/> fréquence cardiaque ralentie | <input type="checkbox"/> transpiration           |
| <input type="checkbox"/> difficultés pour parler | <input type="checkbox"/> baisse de température        | <input type="checkbox"/> crise d'épilepsie       |
| <input type="checkbox"/> modifications du goût   | <input type="checkbox"/> perte de connaissance        | <input type="checkbox"/> convulsions             |

autres, précisez : .....

Inscrivez la lettre **F** à côté des effets les plus fréquents, et la lettre **G** à côté des effets les plus gênants, y compris dans les effets que vous avez ajoutés (case "autres"). Voici des exemples :

- effet indésirable fréquent :  effet indésirable (**F**)
- effet indésirable gênant :  effet indésirable (**G**)
- effet indésirable fréquent et gênant :  effet indésirable (**F, G**)

- Concernant votre conduite auto ou moto :**
- rien n'a changé, vous conduisez autant qu'avant
  - vous avez diminué  , ou arrêté de conduire
  - vous n'avez pas de véhicule  , ou vous ne conduisez pas

\* **En cas d'effet indésirable, avez-vous :** (plusieurs réponses possibles)

- continué le traitement aux mêmes doses ?  
 diminué le traitement ?  arrêté le traitement ?  
 repris ou réaugmenté le traitement après une période de baisse ou d'arrêt du traitement ?  
 autre, précisez : .....

\* **Lorsque le traitement a été diminué ou arrêté, indiquez pendant combien de temps (nombre de jours, semaines ou mois) avant que le traitement ne soit repris ou réaugmenté :**

.....

\* **Quelle a été l'évolution des effets indésirables ?**

- persistance  aggravation  diminution  disparition  
 autre, précisez : .....

\* **En cas de diminution rapide ou d'arrêt (volontaire ou involontaire) du traitement par Baclofène, avez-vous présenté un ou plusieurs de ces effets ?**

- confusion  agitation  tremblements  
 délire  excitation  mouvements anormaux  
 désorientation  anxiété  raideur musculaire  
 hallucinations  insomnie  fièvre  
 convulsions  troubles de la mémoire  papitations  
 autre, précisez : .....  
 vous n'avez jamais diminué ou arrêté le traitement

## EFFETS BENEFIQUES DU BACLOFENE

**Concernant votre addiction (alcool ou autre) qui a motivé le traitement par Baclofène :**

\* Si vous avez réduit votre consommation, indiquez depuis quand (date) : .....

- Quelle était votre consommation lors de cette période de réduction : .....

\* Si vous avez arrêté votre consommation, indiquez depuis quand (date) : .....

\* Indiquez la dose et la durée du traitement par Baclofène à cette dose pour obtenir :

- une baisse de consommation : dose : ..... ; durée : .....

- un arrêt de consommation : dose : ..... ; durée : .....

Les trois pages suivantes du questionnaire visent à quantifier l'effet du Baclofène sur votre désir, votre envie ou besoin impérieux de consommer l'alcool (ou un autre produit) qui a conduit à la prescription du Baclofène. A chaque fois, il vous est demandé de répondre par rapport à votre état actuel (MAINTENANT) qui correspond en général aux 7 derniers jours.

Pour évaluer les modifications liées à la prise de Baclofène, nous vous demandons aussi de répondre par rapport à votre état qui a précédé la prescription du Baclofène (AVANT). A chaque fois, prenez le temps de vous remémorer votre état antérieur, et répondez le plus honnêtement possible.

**Avant chaque test, veuillez lire et respecter les consignes inscrites dans les cadres grisés**

**Comment décririez-vous votre envie de boire ou de consommer le produit dont vous êtes dépendant, actuellement (cette dernière semaine) et avant le traitement par Baclofène ?** Inscrivez dans chaque case la valeur (0 à 5) correspondant à votre situation.

- 0 = absente
- 1 = légère et facile à repousser
- 2 = modérée, demandant un effort pour être repoussée, mais pas permanente
- 3 = insistante, provoquant une tension anxieuse
- 4 = obsédante, mais encore contrôlée au prix d'une tension presque douloureuse
- 5 = incontrôlable, provoquant nécessairement l'alcoolisation

avant	maintenant	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- au lever ?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- dans la matinée, entre le lever et le repas de midi ?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- au repas de midi ?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- dans l'après-midi, avant 17h ?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- après 17h et avant le repas du soir ?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- au repas du soir ?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	- dans la soirée, après le repas du soir ?

**Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous votre envie de consommer le produit dont vous êtes dépendant ?** Cochez la case correspondant à votre envie (0 = pas d'envie, 10 = envie maximale intense, irrésistible)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
avant	<input type="checkbox"/>										
maintenant	<input type="checkbox"/>										

**Evaluez votre désir, ou besoin impérieux, pour le produit dont vous êtes dépendant, actuellement et avant le traitement par Baclofène. Pour chaque question, cochez la case qui s'applique à vous : pour chaque question, une seule réponse possible par colonne.**

avant	maintenant	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	L'intensité de mon désir, de mon besoin impérieux, c'est à dire combien je désire, avec quelle force je désire le produit sur 24 heures :
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* aucune
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* légère
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* modérée
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* importante
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très importante
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	La fréquence de mon désir, de mon besoin impérieux, c'est à dire le nombre de fois où je désire le produit sur 24 heures :
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* presque jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* plusieurs fois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* régulièrement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* presque toujours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Le temps passé à désirer le produit sur 24 heures
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* aucun
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très court
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* court
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* long
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très long

Inscrivez dans les cases, le nombre de fois où vous avez désiré le produit en 24 heures :

avant	maintenant
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Les 14 questions suivantes concernent votre consommation d'alcool et votre désir de contrôler cette consommation, actuellement (ces 7 derniers jours) et avant le traitement par Baclofène. Pour chaque question, cochez la case qui s'applique le mieux à votre état. Pour chaque question, une seule réponse possible par colonne.

avant	maintenant	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 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 ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* à aucun moment.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* moins d'une heure par jour.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* 1 à 3 heures par jour.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* 4 à 8 heures par jour.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* plus de 8 heures par jour.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* pas plus de 8 fois par jour.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* plus de 8 fois par jour, mais pendant la plus grande partie de la journée je n'y pense pas.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* plus de 8 heures par jour et pendant la plus grande partie de la journée.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* ces pensées sont trop nombreuses pour être comptées et il se passe rarement une heure sans que plusieurs de ces idées ne surviennent.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. 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 ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* les pensées liées à la consommation d'alcool ne me gênent pas. Je peux fonctionner normalement.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* les pensées liées à la consommation d'alcool perturbent légèrement mes activités sociales ou professionnelles, mais mes performances ne sont pas affectées.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* les pensées liées à la consommation d'alcool perturbent réellement mes activités sociales ou professionnelles, mais je peux encore m'en arranger.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* les pensées liées à la consommation d'alcool perturbent fortement mes activités sociales ou professionnelles.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* les pensées liées à la consommation d'alcool bloquent mes activités sociales ou professionnelles.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. 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 ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* aucune.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* légère, peu fréquente et pas trop dérangeante.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* modérée, fréquente et dérangeante mais encore gérable.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* sévère, très fréquente et très dérangeante.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* extrême, presque constante et bloquant les capacités.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. 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 pour résister à ces pensées, et non votre succès ou votre échec à les contrôler réellement)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* mes pensées sont si minimes 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 .
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* j'essaie d'y résister la plupart du temps.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je fais quelques efforts pour y résister.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je me laisse aller à toutes ces pensées sans essayer de les contrôler, mais je le fais avec quelques hésitations.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je me laisse aller complètement et volontairement à toutes ces pensées.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. Lorsque vous ne buvez pas, à quel point arrivez-vous à arrêter ces pensées ou à vous en détourner ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je réussis complètement à arrêter ou à me détourner de telles pensées.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je suis d'habitude capable d'arrêter ces pensées ou de me détourner d'elles avec quelques efforts et de la concentration.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je suis parfois capable d'arrêter de telles pensées ou de m'en détourner.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je n'arrive que rarement à arrêter de telles pensées et ne peux m'en détourner qu'avec difficulté.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je n'arrive que rarement à me détourner de telles pensées même momentanément.

		avant	maintenant
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

7. Combien de verres de boissons alcooliques buvez-vous par jour ?

- \* aucun.
- \* moins d'un verre par jour.
- \* 1 à 2 verres par jour.
- \* 3 à 7 verres par jour.
- \* 8 verres ou plus par jour.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Combien de jours par semaine buvez-vous de l'alcool ?

- \* aucun.
- \* pas plus d'un jour par semaine.
- \* 2 à 3 jours par semaine.
- \* 4 à 5 jours par semaine.
- \* 6 à 7 jours par semaine.

9. A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité professionnelle ? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation ? Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités professionnelles seraient-elles affectées si vous travailliez ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* le fait de boire n'interfère jamais. Je peux fonctionner normalement.
- \* le fait de boire perturbe légèrement mon activité professionnelle mais mes capacités ne sont pas affectées.
- \* le fait de boire perturbe certainement mon activité professionnelle mais je peux encore m'en arranger.
- \* le fait de boire perturbe de façon importante mon activité professionnelle.
- \* le fait de boire bloque mes capacités de travail.

10. A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité sociale ? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* le fait de boire n'interfère jamais. Je peux fonctionner normalement.
- \* le fait de boire perturbe légèrement mes activités sociales mais mes capacités ne sont pas affectées.
- \* le fait de boire perturbe certainement mes activités sociales mais je peux encore m'en arranger.
- \* le fait de boire perturbe de façon importante mes activités sociales.
- \* le fait de boire bloque mes activités sociales.

11. Si on vous empêchait de boire de l'alcool quand vous désirez prendre un verre, à quel point seriez-vous anxieux ou énervé ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* je n'éprouverais ni anxiété ni irritation.
- \* je ne deviendrais que légèrement anxieux ou irrité.
- \* l'anxiété ou l'irritation augmenterait mais resterait contrôlable.
- \* j'éprouverais une augmentation d'anxiété ou d'irritation très importante et dérangeante.
- \* j'éprouverais une anxiété ou une irritation très invalidante.

12. A quel point faites-vous des efforts pour résister à la consommation de boissons alcooliques ? Évaluez uniquement vos efforts pour y résister et non votre succès ou votre échec à réellement contrôler cette consommation.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* ma consommation est si minime que je n'ai pas besoin d'y résister. Si je bois, je fais l'effort de toujours y résister.
- \* j'essaie d'y résister la plupart du temps.
- \* je fais quelques efforts pour y résister.
- \* je me laisse aller presque à chaque fois sans essayer de contrôler ma consommation d'alcool, mais je le fais avec un peu d'hésitation.
- \* je me laisse aller complètement et volontairement à la boisson.

13. A quel point vous sentez-vous poussé à consommer des boissons alcooliques ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* je ne me sens pas poussé du tout.
- \* je me sens faiblement poussé à boire.
- \* je me sens fortement poussé à boire.
- \* je me sens très fortement poussé à boire.
- \* le désir de boire est entièrement involontaire et me dépasse.

14. Quel contrôle avez-vous sur votre consommation d'alcool ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* j'ai un contrôle total.
- \* je suis habituellement capable d'exercer un contrôle volontaire sur elle.
- \* je ne peux la contrôler qu'avec difficulté.
- \* je dois boire et je ne peux attendre de boire qu'avec difficulté.
- \* je suis rarement capable d'attendre de boire même momentanément.

**Concernant vos autres addictions (si vous en avez), dont le tabac, avez-vous observé :**

- une amélioration ; - indiquez l'addiction : .....
- indiquez votre consommation la plus faible : .....
- indiquez votre consommation avant la réduction : .....
- une aggravation ; - indiquez l'addiction : .....
- indiquez votre consommation la plus forte : .....
- indiquez votre consommation avant l'aggravation : .....
- autre ; précisez : .....

**Au cours de votre traitement par Baclofène, avez-vous modifié les doses de vos autres traitements ?**  
*Cette question concerne tout type de traitement dont les médicaments de substitution (Méthadone, Subutex, Buprénorphine, substituts nicotiques...)*

- NON       OUI ; Si vous avez répondu OUI, avez-vous :
- diminué ou arrêté un traitement ⇒ nom des médicaments : .....
- augmenté un traitement ⇒ nom des médicaments : .....
- quelle était leur dose avant Baclofène : .....
- quelle est leur dose actuelle : .....

**Depuis que vous êtes traité(e) par Baclofène, avez-vous observé d'autres effets bénéfiques, même sans relation avec ce questionnaire ?**

- NON       OUI, précisez : .....
- .....
- .....

**VOS AUTRES TRAITEMENTS EN COURS**

Veillez écrire les noms en lettres capitales, indiquez la dose et entourez le nom du médicament qui a été débuté en même temps (ou quelques jours avant ou après) que le Baclofène.

.....

.....

.....

.....

.....

**VOS COMMENTAIRES SUR CE QUESTIONNAIRE**

Veillez utiliser ce cadre pour formuler tout commentaire concernant ce questionnaire. Si vous le souhaitez, vous pouvez nous joindre par téléphone au 04 76 76 51 46 (Addictovigilance du CHU de Grenoble).

## **Deuxième partie des tests**

**Avant chaque test, veuillez lire et respecter  
les consignes inscrites dans les cadres grisés**

**Pour chacune des 14 questions, cochez la case correspondant à votre situation, actuellement et avant le traitement par Baclofène. Une seule réponse possible par colonne.**

1	Je me sens tendu ou énervé - Jamais - De temps en temps - Souvent - La plupart du temps	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
2	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver - Pas du tout - Un peu mais cela ne m'inquiète pas - Oui mais ce n'est pas trop grave - Oui, très nettement	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
3	Je me fais du souci - Très occasionnellement - Occasionnellement - Assez souvent - Très souvent	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
4	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté - Oui, quoi qu'il arrive - Oui, en général - Rarement - Jamais	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
5	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué - Jamais - Parfois - Assez souvent - Très souvent	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
6	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place - Pas du tout - Pas tellement - Un peu - Oui, c'est tout à fait le cas	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
7	J'éprouve des sensations soudaines de panique - Jamais - Pas très souvent - Assez souvent - Vraiment très souvent	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
8	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois - Oui, tout autant - Pas autant - Un peu seulement - Presque plus	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
9	Je ris facilement et vois le bon côté des choses - Autant que par le passé - Plus autant qu'avant - Vraiment moins qu'avant - Plus du tout	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
10	Je suis de bonne humeur - La plupart du temps - Assez souvent - Rarement - Jamais	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
11	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti - Jamais - Parfois - Très souvent - Presque toujours	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
12	Je ne m'intéresse plus à mon apparence - J'y prête autant d'attention qu'avant - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais - Plus du tout	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
13	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses - Autant qu'avant - Un peu moins qu'avant - Bien moins qu'avant - Presque jamais	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								
14	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télé - Souvent - Parfois - Rarement - Très rarement	avant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>									maintenant <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>								

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions. Choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel (Maintenant) et avant traitement par Baclofène (AVANT).

	avant	maintenant	
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne me sens pas triste. Je me sens cafardeux ou triste. Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir. Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir. J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer.
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants).
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. Je suis mécontent de tout.
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne me sens pas coupable. Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. Je me sens coupable. Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien.
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne suis pas déçu par moi-même. Je suis déçu par moi-même. Je me dégoûte moi-même. Je me hais.
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne pense pas à me faire du mal. Je pense que la mort me libérerait. J'ai des plans précis pour me suicider. Si je le pouvais, je me tuerais.
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens. Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois. J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux. J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement.
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume. J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision. J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions. Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant. J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux. J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux. J'ai l'impression d'être laid et repoussant.
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je travaille aussi facilement qu'auparavant. Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose. Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit. Je suis incapable de faire le moindre travail.
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude. Je suis fatigué plus facilement que d'habitude. Faire quoi que ce soit me fatigue. Je suis incapable de faire le moindre travail.
13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mon appétit est toujours aussi bon. Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude. Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. Je n'ai plus du tout d'appétit.

Pour chaque paire d'affirmations (A et B, de 1 à 40), cochez la case de l'énoncé qui décrit le mieux vos préférences ou ce que vous ressentez. Si vous hésitez entre l'item A et B, choisissez celui qui décrit le mieux vos préférences ou vos sentiments, ou celui qui vous déplaît le moins. Indiquez bien ce que **VOUS** aimez et ressentez, et non ce que les autres pensent ou ce que l'on devrait penser de ces sujets. Il n'y a ni bonne ni mauvaise réponse.

- |    | avant                    | maintenant               |  |
|----|--------------------------|--------------------------|--|
| 1  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime les rencontres d'ami(e)s où l'on peut se laisser aller à toutes ses fantaisies, sans retenue.<br>B - Je préfère les rencontres d'ami(e)s tranquilles où l'on tient de bonnes conversations.                                 |
| 2  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Il y a des films que j'aime revoir une deuxième ou même une troisième fois.<br>B - Je déteste regarder un film que j'ai déjà vu.   |
| 3  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Il m'arrive souvent de souhaiter faire de l'escalade.<br>B - Je ne peux comprendre les gens qui font de l'escalade au risque de se casser le cou.  |
| 4  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je n'aime aucune des odeurs corporelles.<br>B - J'aime bien certaines odeurs naturelles du corps humain.   |
| 5  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Ça m'ennuie de toujours voir les mêmes têtes.<br>B - J'aime l'aspect familier et détendu des contacts avec de bon(ne)s ami(e)s.  |
| 6  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Même si je peux m'égarer, j'aime bien explorer seul(e) une ville étrangère ou un nouveau quartier.<br>B - Je préfère être accompagné(e) d'un guide lorsque je me trouve dans un endroit que je ne connais pas très bien.           |
| 7  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je n'aime pas les gens qui disent ou font des choses uniquement pour choquer ou troubler les autres.<br>B - Quand on peut prévoir à peu près tout ce qu'une personne va dire ou faire, il s'agit de quelqu'un d'ennuyeux à mourir. |
| 8  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - En général, je n'apprécie pas les films ou les pièces de théâtre dont je peux prévoir le déroulement.<br>B - Ça ne me dérange pas de voir un film ou une pièce de théâtre dont je peux prévoir le déroulement.                     |
| 9  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'ai déjà fumé du cannabis ou du moins j'aimerais tenter l'expérience.<br>B - Jamais je ne fumerais du cannabis.   |
| 10 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je n'aimerais essayer aucune drogue qui pourrait provoquer chez moi des effets étranges ou dangereux.<br>B - J'aimerais essayer certaines des drogues qui provoquent des hallucinations.   |
| 11 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Une personne raisonnable évite de s'engager dans des activités dangereuses.<br>B - Parfois, j'aime faire des choses qui me font un peu peur.   |
| 12 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je n'aime pas les gens sans inhibition sexuelle (les "swingers").<br>B - J'aime la compagnie des gens sans inhibition sexuelle ("les swingers").   |
| 13 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je trouve que les substances stimulantes me donnent une sensation d'inconfort.<br>B - J'aime souvent être sur un "high", en buvant de l'alcool ou en fumant du cannabis.   |
| 14 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime goûter des aliments qui sont nouveaux pour moi.<br>B - Au restaurant, je commande les plats qui me sont familiers afin d'éviter des déceptions ou des désagréments.   |
| 15 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime regarder des vidéos amateurs ou des photos (de famille ou de voyage).<br>B - Ça m'ennuie terriblement de regarder des vidéos amateurs ou des photos (de famille ou de voyage).  |
| 16 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aimerais faire du ski nautique.<br>B - Le ski nautique ne m'intéresse pas.   |
| 17 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aimerais faire du surf.<br>B - Le surf ne m'intéresse pas.   |
| 18 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aimerais faire un voyage sans avoir planifié d'horaire ou d'itinéraire.<br>B - Lorsque je pars en voyage, j'aime planifier avec soin mon horaire et mon itinéraire.  |
| 19 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Comme ami(e)s, je préfère les gens qui ont les pieds sur terre.<br>B - J'aimerais me faire des ami(e)s parmi les groupes marginaux (exemple les artistes, les hippies ou les punks).   |
| 20 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Apprendre à piloter un avion ne m'intéresse pas.<br>B - J'aimerais apprendre à piloter un avion.   |

- |    | avant                    | maintenant               |   |
|----|--------------------------|--------------------------|---|
| 21 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime mieux être sur l'eau que sous l'eau.<br>B - J'aimerais faire de la plongée sous-marine.  |
| 22 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aimerais rencontrer (ou j'apprécie la compagnie) des personnes homosexuelles (hommes ou femmes).<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B - Je garde mes distances vis-à-vis des personnes que je soupçonne être gays ou lesbiennes.  |
| 23 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aimerais essayer le saut en parachute.<br>B - Jamais je ne voudrais sauter d'un avion, avec ou sans parachute.  |
| 24 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je préfère les ami(e)s qui agissent de façon follement imprévisible.<br>B - Je préfère les ami(e)s fiables, qui agissent de façon prévisible.   |
| 25 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je ne suis pas intéressé(e) à chercher l'expérience juste pour l'expérience.<br>B - J'aime les expériences et sensations nouvelles et excitantes, même si elles me font un peu peur ou m'amènent à enfreindre certaines lois ou conventions.  |
| 26 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Ce qui fait la beauté d'une oeuvre d'art, c'est la clarté, la symétrie des formes et l'harmonie des couleurs.<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B - Souvent, je trouve qu'il y a de la beauté dans la discordance des couleurs et l'irrégularité des formes de la peinture moderne.        |
| 27 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime passer du temps chez moi, ou près de chez moi, là où tout m'est familier.<br>B - Peu importe la période de temps, ça m'énerve lorsque je dois rester chez moi ou près de chez moi.   |
| 28 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime plonger du haut d'un tremplin élevé.<br>B - Je n'aime pas la sensation que j'éprouve lorsque je me tiens sur un tremplin élevé (ou je ne m'en approche même pas).  |
| 29 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime sortir avec des personnes physiquement séduisantes.<br>B - J'aime sortir avec des personnes qui partagent mes valeurs.   |
| 30 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Habituellement, l'abus d'alcool gâche les rencontres d'amis parce que certains deviennent alors bruyants et tapageurs.<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B - Les soirées réussies sont celles où l'alcool coule à flot.  |
| 31 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - En société, la pire offense c'est d'être impoli.<br>B - En société, la pire offense c'est d'être ennuyeux.  |
| 32 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Avant de se marier, une personne devrait avoir acquis une assez grande expérience sexuelle.<br>B - Il est préférable qu'un couple ait ensemble sa première relation sexuelle après le mariage.  |
| 33 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Même si j'avais de l'argent, je ne serais pas intéressé(e) à me lier avec des gens de la "jet set" riches et insoucians.<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B - Je m'imagine très bien avec des gens de la jet set, riches et insoucians, à la recherche de plaisirs partout dans le monde. |
| 34 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - J'aime les gens vifs et spirituels même s'il leur arrive d'insulter les autres.<br>B - Je n'aime pas les gens qui s'amuse aux dépens des autres sans se soucier d'être blessants.   |
| 35 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Il y a vraiment trop de scènes à caractère sexuel dans les films.<br>B - J'aime regarder la plupart des scènes érotiques dans les films.  |
| 36 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - C'est après avoir pris quelques verres que je me sens le mieux.<br>B - Il y a quelque chose qui cloche chez les gens qui sont obligés de prendre de l'alcool pour se sentir bien.   |
| 37 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Les gens devraient s'habiller en respectant certaines normes de bon goût et d'élégance.<br>B - Les gens devraient s'habiller chacun à leur façon même si les résultats sont parfois curieux.  |
| 38 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Il est imprudent de parcourir de longues distances sur un petit voilier.<br>B - J'aimerais parcourir de longues distances sur un petit voilier mais en bon état de naviguer.  |
| 39 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Je ne peux tolérer les personnes ternes ou ennuyeuses.<br>B - Je trouve quelque chose d'intéressant chez presque toutes les personnes avec qui je parle.  |
| 40 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A - Dévaler à toute vitesse une pente de ski abrupte est un bon moyen de se retrouver en béquilles.<br>B - Je crois que j'aimerais la sensation que procure la descente rapide d'une pente de ski abrupte.  |

Les gens agissent et réfléchissent différemment devant des situations variées. Ce questionnaire a pour but d'évaluer certaines de vos façons d'agir et de réfléchir, actuellement et avant le traitement par Baclofène. Pour chacune des 30 affirmations, cochez la case qui s'applique le mieux à vous (une seule réponse possible). Répondez vite et honnêtement.

	Avant le Baclofène				Maintenant			
	rarement / jamais	occasionnellement	souvent	presque toujours	rarement / jamais	occasionnellement	souvent	presque toujours
1 - Je prépare soigneusement les tâches à accomplir								
2 - Je fais les choses sans réfléchir								
3 - Je me décide rapidement								
4 - Je suis insouciant								
5 - Je ne fais pas attention								
6 - Mes pensées défilent très vite								
7 - Je programme mes voyages longtemps à l'avance								
8 - Je suis maître de moi								
9 - Je me concentre facilement								
10 - Je met de l'argent de côté raisonnablement								
11 - Je ne tiens pas en place aux spectacles ou aux conférences								
12 - Je réfléchis soigneusement								
13 - Je veille à ma sécurité d'emploi								
14 - Je dis les choses sans réfléchir								
15 - J'aime réfléchir à des problèmes complexes								
16 - Je change d'emploi								
17 - J'agis sur un "coup de tête"								
18 - Réfléchir sur un problème m'ennuie vite								
19 - J'agis selon l'inspiration du moment								
20 - Je réfléchis posément								
21 - Je change de logement								
22 - J'achète les choses sur un "coup de tête"								
23 - Je ne peux penser qu'à un problème à la fois								
24 - Je change de loisir								
25 - Je dépense ou paye à crédit plus que je ne gagne								
26 - Lorsque je réfléchis, d'autres pensées me viennent à l'esprit								
27 - Je m'intéresse plus au présent qu'à l'avenir								
28 - Je m'impatiente lors de conférences ou de discussions								
29 - J'aime les "casses têtes"								
30 - Je fais des projets pour l'avenir								

Ce questionnaire évalue la qualité de votre sommeil, actuellement et avant votre traitement par Baclofène. Pour certaines questions, vous devrez inscrire la réponse dans une zone en pointillés. Pour d'autres questions, vous devrez cocher une case (une seule réponse possible par colonne).

avant	maintenant		avant	maintenant	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comment trouvez-vous la qualité de votre sommeil ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Avez-vous des maux de tête au réveil ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* mauvaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* moyenne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* bonne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Avez-vous des difficultés pour vous endormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ronflez-vous en dormant ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prenez-vous un traitement pour dormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
		* si OUI, indiquez le médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
		Combien de minutes ou d'heures vous faut-il pour vous endormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
		* pendant la semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Faites-vous des arrêts respiratoires au cours de la nuit ?
		* pendant le week end	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
		A quelle heure vous couchez-vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
		* pendant la semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
		* pendant le week end	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
		A quelle heure vous levez-vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
		* pendant la semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je ne sais pas
		* pendant le week end	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous réveillez-vous la nuit avec l'impression d'étouffer ?
		Combien de fois vous réveillez-vous au cours de la nuit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
		Combien de minutes ou heures vous faut-il pour vous rendormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
		Trouvez-vous votre réveil trop précoce ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
		* OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
		* NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
		Ressentez-vous un manque de sommeil ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous levez-vous pour uriner au cours de la nuit ?
		* OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
		* NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
		Faites-vous la sieste dans la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
		* NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
		* OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
		* si OUI, combien de fois par jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Transpirez-vous en dormant ?
		* combien de fois par semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
		Après la sieste, vous sentez-vous reposé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
		* OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
		* NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
		Faites-vous des cauchemars ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
		* jamais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Avez-vous des problèmes de concentration, de mémoire ?
		* rarement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* jamais
		* parfois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* rarement
		* souvent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* parfois
		* très souvent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* souvent
		Avez-vous un sommeil agité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* très souvent
		* jamais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Souffrez-vous d'apnées du sommeil ?
		* rarement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* OUI
		* parfois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* NON
		* souvent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* je ne sais pas
		* très souvent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si vous souffrez d'apnées, êtes-vous traité par :
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* un masque
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* une orthèse d'avancée mandibulaire
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* un autre traitement
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* aucun traitement

**Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir dans la journée, dans les 8 situations suivantes ? Évaluez la sévérité de votre risque de somnoler ou de vous endormir en cochant la case correspondante (une seule réponse possible pour chacune des situations), maintenant et avant le traitement par Baclofène.**

	avant le baclofène					maintenant				
	aucun	faible	moyen	fort		aucun	faible	moyen	fort	
1					1					1 - Assis en train de lire
2					2					2 - En regardant la télévision
3					3					3 - Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunions...)
4					4					4 - En étant passager d'une voiture ou d'un transport en commun roulant depuis plus d'une heure sans interruption
5					5					5 - Allongé dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent
6					6					6 - Assis en train de parler à quelqu'un
7					7					7 - Assis au calme après un déjeuner sans alcool
8					8					8 - Dans une voiture immobilisée quelques minutes, à un feu rouge ou dans un embouteillage

**En utilisant l'échelle de sévérité ci-dessous (0 à 8), pour chacune des 6 questions, inscrivez dans les cases le chiffre qui correspond à votre situation, actuellement et avant votre traitement par Baclofène.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8
pas du tout		légèrement		nettement		sévèrement		très sévèrement, activité impossible

	avant	maintenant
1 - Travail ou tâches ménagères (si elles représentent le travail habituel) : à quel point votre travail est-il perturbé ? :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2 - Loisirs en commun : à quel point vos loisirs avec les autres (sorties, voir des amis, réceptions, cafés, clubs, visites...) sont-ils perturbés ? :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3 - Loisirs individuels : à quel point vos loisirs individuels (lire, jardiner, collections, couture, promenade...) sont-ils perturbés ? :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4 - Vie familiale : à quel point votre vie familiale est-elle perturbée ? :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5 - Sexualité : à quel point votre vie sexuelle est-elle perturbée ? :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6 - Appétit : à quel point votre appétit est-il perturbé ? :	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Dans l'ensemble, comment considérez-vous votre santé, maintenant et avant traitement par Baclofène ? Cochez la case qui vous correspond (une seule réponse possible par colonne).**

avant	maintenant	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Excellente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Très bonne
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bonne
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Médiocre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mauvaise

**Comment envisagez-vous l'avenir, maintenant et avant traitement par Baclofène ? Cochez la case qui vous correspond (une seule réponse possible par colonne).**

avant	maintenant	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- je n'y pense pas, ça ne m'intéresse pas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- je n'ai pas d'avenir
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- j'envisage l'avenir avec inquiétude
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- j'envisage l'avenir avec sérénité
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- j'ai plein de projets

Avez-vous des sensations désagréables, parfois douloureuses dans les pieds, les jambes et parfois dans les bras ? Ces sensations (fourmillements, picotements, brûlures, contractures, secousses, torsions, décharges électriques) surviennent exclusivement au repos, principalement en position assise ou couchée, le soir et la nuit, à l'endormissement ou au cours du sommeil. Entourez la réponse qui correspond le mieux à vos sensations :

1. Vous avez un besoin impérieux de bouger les jambes, accompagné ou causé par les sensations désagréables dans les jambes (il peut s'agir des bras ou d'autres parties du corps).
2. Le besoin de bouger les jambes ou les sensations désagréables apparaissent ou s'aggravent lors des périodes de repos ou d'inactivité, particulièrement en position allongée ou assise.
3. Le besoin de bouger les jambes ou les sensations désagréables sont soulagées par les mouvements (marche, étirement), aussi longtemps que dure l'activité.
4. Le besoin de bouger les jambes ou les sensations désagréables sont plus marquées le soir ou la nuit, ou ne surviennent qu'en début de soirée.

avant		maintenant	
OUI	NON	OUI	NON

Ces questions visent à évaluer la qualité de votre vie. Pour chacune des 17 questions, cochez la case qui vous correspond (une seule réponse possible par colonne), maintenant et avant traitement par Baclofène.

avant Baclofène			maintenant			
c'est tout à fait mon cas	c'est à peu près mon cas	non, ce n'est pas mon cas	c'est tout à fait mon cas	c'est à peu près mon cas	non, ce n'est pas mon cas	
						1
						2
						3
						4
						5
						6
						7
pas du tout	un peu	beaucoup	pas du tout	un peu	beaucoup	
						8
						9
pas du tout	un peu	beaucoup	pas du tout	un peu	beaucoup	
						10
						11
						12
						13
						14
						15
						16
pas du tout	1 à 4 jours	5 à 7 jours	pas du tout	1 à 4 jours	5 à 7 jours	
						17

1. je me trouve bien comme je suis
  2. je ne suis pas quelqu'un de facile à vivre
  3. au fond, je suis bien portant
  4. je me décourage trop facilement
  5. j'ai du mal à me concentrer
  6. je suis content de ma vie de famille
  7. je suis à l'aise avec les autres
- Aujourd'hui :**
8. vous auriez du mal à monter un étage
  9. vous auriez du mal à courir une centaine de mètres
- Au cours des 8 derniers jours :**
10. vous avez eu des problèmes de sommeil
  11. vous avez eu des douleurs quelque part
  12. vous avez eu l'impression d'être vite fatigué
  13. vous avez été triste et déprimée
  14. vous avez été tendu et nerveux
  15. vous avez rencontré des parents ou amis
  16. vous avez eu des activités de groupe (réunions, activités religieuses...) ou de loisirs (cinéma, sport, soirées...)
- Au cours des 8 derniers jours :**
17. vous avez dû rester chez vous ou faire un séjour à l'hôpital pour maladie, accident...

## 7.12 PHRC 2011 :

### Traitement de l'alcoolisme

Essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double insu pendant un an  
en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo

#### Investigateur coordonnateur

Pr Philippe Jaury  
Département de Médecine Générale  
Université Paris Descartes, Faculté de Médecine

#### Responsable Scientifique

Pr Claire Le Jeune  
Service de Médecine Interne  
Hôpital Hôtel Dieu

#### Méthodologistes

Pr Joel Coste Hôpital Cochin Université Paris Descartes  
Dr Laurent Rigal

Département de Médecine Générale  
Université Paris Descartes, Faculté de Médecine

#### Unité de Recherche Clinique Cochin-Necker

Dr Raphaël Serreau (Chef de Projet)  
Alexandra Bruneau (ARC)

#### Promoteur

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par la DRCD

## Présentation de l'étude

- Etude randomisée en double insu, comparatif versus placebo
- multicentrique (9 régions)
- environ 50 médecins
- 152 patients dans chaque bras (placebo et baclofène)  
Soit **304 patients** au total
- 30% de perdus de vue



2

## Présentation de l'étude

- Période d'inclusion de 6 mois
- Suivi des patients: 1 an
- Durée totale de l'étude: 2 ans

## Objectif et Critère de jugement principal

---

**Montrer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo : consommation d'alcool nulle ou normale selon les normes de l'OMS.**



La consommation d'alcool à un an mesurée selon les normes OMS avec la présence d'une abstinence ou d'une consommation normale au 12<sup>ème</sup> mois

## Objectifs secondaires

---

- ✓ Déterminer la posologie optimale du baclofène.
- ✓ Evaluer la tolérance du baclofène en recherchant tous les effets secondaires notamment aux posologies élevées et en essayant de différencier ce qui est dû à la molécule, ce qui est dû à l'arrêt de l'alcool et ce qui est dû à la potentialisation alcool-baclofène.
- ✓ Mieux caractériser les patients alcooliques pour lesquels cette molécule est efficace :
  - par l'utilisation de l'échelle anxiété/dépression HAD
  - par celle du craving (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*).
  - par l'utilisation du CIM 10 pour la dépendance.

## Population étudiée (1)

---

### Critères d'inclusion:

- ✓ Agés de 18 ans à 65 ans
- ✓ Ayant une consommation d'alcool excessive (normes OMS) c'est-à-dire :
  - chez la femme > 20 g/jour ou 140g/semaine ou > 40g en une fois ;
  - chez l'homme > 30g/jour ou 210g/semaine ou > 40g en une fois.
- ✓ Tout patient majeur consultant de son plein gré pour un problème d'alcool (exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation normale) selon les normes OMS.
- ✓ Volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée.
- ✓ Sevré ou non.
- ✓ Ayant pris ou non des traitements ayant l'AMM pour le sevrage de l'alcool et ou le maintien de l'abstinence.
- ✓ Patiente en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace).

## Population étudiée (2)

---

### Critères de non-inclusion:

- ✓ Patient sous baclofène ou ayant pris du baclofène.
- ✓ Patiente enceinte ou allaitante.
- ✓ Patient ayant une porphyrie.
- ✓ Patient ayant une maladie de Parkinson.
- ✓ Patient atteint d'épilepsie.
- ✓ Patient ayant une pathologie psychiatrique grave pouvant compromettre l'observance.
- ✓ Patient ayant une pathologie somatique grave.
- ✓ Patient sans domicile fixe.
- ✓ Patient en injonction thérapeutique.
- ✓ Patient en incapacité majeure (tutelle/curatelle)
- ✓ Patient incapable de tenir correctement le carnet de suivi, ne pouvant s'engager à un an de suivi.
- ✓ Patient non affilié à un régime d'assurance maladie.

## Déroulement de l'étude: Présélection/Inclusion

---

### Présélection des sujets

- Identification par chaque médecin généraliste de patients éligibles.
- Beaucoup de patients en attente et en demande.
- 2 visites : une 1<sup>ère</sup> pour informer le patient et lui donner le consentement à signer, une 2<sup>ème</sup> visite pour récupérer le consentement signé.

### Inclusion définitive

- randomisation après signature du consentement.
- Médicaments gérés par chaque centre investigateur

## Déroulement de l'étude: Suivi des patients

---

### Suivi des volontaires après inclusion

- Suivi sur un an avec consultation toutes les 15 jours le 1er mois puis une fois/mois pendant 11 mois.
- Augmentation progressive des doses par palier de 5 mg tous les 3 jours en fonction de l'efficacité et de la tolérance ( ex: somnolence).
- Questionnaire d'auto-évaluation de consommation à chaque consultation (carnet patient + EVA du « craving » chaque mois).
- Bilan biologique en début et fin d'étude.
- Remplissage des échelles d'anxiété, de dépression, du craving et de la qualité de vie à la première consultation, au 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois.
- Recherche des critères de dépendance ( CIM 10) inclusion, 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois

**FARGES Marie, HAULOTTE Anne-Laure** : Caractérisation de la prescription et des effets du baclofène (Lioréal®) dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres.

---

**RESUME :**

**Introduction:**L'espoir né du livre du Docteur Ameisen sur le baclofène dans l'alcoolodépendance a entraîné de nombreuses questions. Suite à une revue de la littérature, il apparaît comme l'un des seuls médicaments pouvant entraîner une suppression complète et prolongée du craving à hautes doses. Cependant les données restent rares.

**Méthode:**Une étude de prévalence a été réalisée auprès de 3 catégories de médecins. Des questionnaires destinés respectivement aux prescripteurs et aux patients ont été conçus et envoyés aux prescripteurs recensés. Ils visent à caractériser les médecins et leurs patients, à confirmer ou infirmer l'efficacité du baclofène, à définir son profil de tolérance, les posologies à utiliser et la durée du traitement.

**Résultats:**Toutes spécialités confondues, 6,7% de ces médecins déclarent utiliser le baclofène dans les addictions dont 16,7% des médecins addictologues et 5,9% des médecins psychiatres. Les hépato-gastro-entérologues ne l'utilisent pas. De « gros foyers » de prescription ont été mis en évidence. 23 questionnaires-prescripteurs et 125 questionnaires patients ont été envoyés. Les résultats préliminaires de 2 questionnaires sont présentés. **Discussion:** Malgré l'engouement général, les médecins restent prudents vis-à-vis du baclofène. Les principales raisons étant l'absence d'AMM, le manque d'informations et d'études. Les résultats préliminaires paraissent prometteurs mais devront être confirmés.

**Conclusion:**Le nombre important de questionnaires envoyés, qui fera l'objet d'une analyse statistique dans un travail ultérieur, devrait permettre d'obtenir rapidement des données régionales significatives pouvant servir de base à une prescription encadrée.

---

**DISCIPLINE :** Doctorat en Pharmacie, UJF Grenoble

---

**MOTS CLES :** Baclofène, Alcool, Dépendance, Craving, Effets thérapeutiques, Effets indésirables

---

**JURY :**

Président du Jury : Monsieur le professeur Christophe RIBUOT  
Directeur de thèse : Monsieur le professeur Maurice DEMATTEIS  
Monsieur le docteur Michel MALLARET  
Madame le docteur Céline VILLIER

---

**DATE DE SOUTENANCE :** Le 19 décembre 2011

---

**ADRESSE DES AUTEURS :** [mariefarges@hotmail.fr](mailto:mariefarges@hotmail.fr), [annelaurehaulotte@yahoo.fr](mailto:annelaurehaulotte@yahoo.fr)