



**HAL**  
open science

# Étude du sevrage au baclofène et de sa réversion chez le rat

Solène Palmieri

► **To cite this version:**

Solène Palmieri. Étude du sevrage au baclofène et de sa réversion chez le rat. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02066618

**HAL Id: dumas-02066618**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02066618v1>**

Submitted on 13 Mar 2019

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2017-2018

Thèse n° 109

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **Palmieri Solène**

Née le 5 mars 1994 à Lyon

Le 5 novembre 2018 à Bordeaux

**ETUDE DU SEVRAGE AU BACLOFENE ET DE SA  
REVERSION CHEZ LE RAT**

**Sous la direction de : Dr. Arnaud COURTOIS**

Membres du jury

Pr. Jean GUILLON

Président

Dr. Isabelle BAUDRIMONT

Examineur

Pr. Jean-Luc PELLEGRIN

Examineur

## Remerciements

*Au Professeur Jean Guillon*, pour avoir accepté de présider et d'évaluer ma thèse de pharmacie. Merci pour sa disponibilité et le temps qu'il consacre à chacun des étudiants.

*Au Docteur Arnaud Courtois*, pour avoir accepté de me diriger dans la rédaction de cette thèse. Merci pour son temps, ses conseils et sa grande disponibilité.

*Au Docteur Isabelle Baudrimont*, pour avoir gentiment accepté de participer à ce jury de thèse et pour le temps passé à évaluer mon travail.

*Au Professeur Jean-Luc Pellegrin*, pour avoir également accepté de faire partie de ce jury, pour son temps dans l'examen de ma thèse, ses conseils et sa gentillesse.

*Au Professeur Bruno Megarbane*, de m'avoir fait confiance pour intégrer son équipe et de m'avoir confié la réalisation de ce sujet de recherche.

*A Lucie Chevillard, Nadia Benturquia, Patricia Risède et toute l'équipe 2 de l'unité INSERM 1144* pour leur accueil chaleureux au sein du laboratoire, leur aide dans la compréhension du projet, les manips et l'analyse des résultats.

*A Pf et Christophe*, pour m'avoir aidé tout au long de mon stage dans les manips, les présentations, la rédaction, et surtout pour m'avoir fait passer 6 mois de fous rires (...ou presque).

*A mes parents et ma sœur* pour m'avoir soutenu, motivé, encouragé, et supporté pendant toutes mes études et pour leur aide dans la relecture de cette thèse.

## Table des matières

Remerciements .....	2
Liste des abréviations .....	7
Table des illustrations .....	10
Introduction .....	13
<b>Partie I : Pré-requis</b> .....	<b>15</b>
<b>I. L'alcoolisme chronique</b> .....	<b>17</b>
1. Généralités .....	17
1.1 Définition .....	17
1.2 Epidémiologie .....	17
2. Les conséquences toxiques de l'alcoolisme chronique .....	20
2.1 La pharmacocinétique de l'éthanol .....	20
2.2 La toxicité de l'éthanol .....	21
2.3 L'action de l'alcool sur le système de récompense .....	22
3. Les stratégies de prise en charge de l'alcoolodépendance .....	24
3.1 Description clinique .....	24
3.2 Diagnostic de l'alcoolodépendance .....	25
3.3 Traitement de l'alcoolodépendance .....	26
3.4 La prise en charge du sevrage alcoolique .....	29

<b>II. Le baclofène</b> .....	31
1. Données pharmacologiques et cliniques .....	31
1.1. Structure chimique du baclofène .....	31
1.2. Le mécanisme d'action du baclofène .....	31
1.3. Les indications .....	33
1.4. Les contre-indications .....	34
1.5. Les posologies .....	34
1.6. Stratégie thérapeutique .....	35
2. Données pharmacocinétique .....	36
2.1. Chez l'animal.....	36
2.2. Chez l'homme .....	37
2.3. Transport du baclofène.....	38
3. Les données sur l'efficacité .....	40
3.1. Les études pré-cliniques.....	40
3.2. Les études cliniques.....	41
4. Les données de sécurité .....	44
4.1 Toxicité pré-clinique .....	44
4.2 Effets indésirables .....	44
5. Les intoxications .....	48
5.1 Les données épidémiologiques .....	48
5.2 Les symptômes du surdosage .....	49
5.3 La prise en charge.....	51
6. Le syndrome de sevrage .....	51
6.1 Définition.....	51
6.2 Etudes précliniques .....	52
6.3 Etudes cliniques .....	53
6.4 Traitement .....	53

<b>Partie II: Etude pré-clinique chez le rat .....</b>	<b>57</b>
<b>I. Objectifs.....</b>	<b>59</b>
<b>II. Matériels et méthodes.....</b>	<b>60</b>
1. Animaux.....	60
2. Matériel expérimental.....	60
3. Méthodes expérimentales.....	61
3.1. Anesthésie et euthanasie des animaux.....	61
3.2. Chirurgies.....	61
3.3. Recueil des données .....	62
3.4. Electroencéphalographie .....	62
3.5. Tests comportementaux.....	65
3.6. Protocoles expérimentaux.....	67
3.7. Analyse statistique.....	69
<b>III. Résultats .....</b>	<b>70</b>
1. Etude des effets du sevrage au baclofène.....	70
1.1. Etude comportementale.....	70
1.2. Etude EEG.....	71
2. Etude de la réversion du sevrage au baclofène.....	73
2.1. Etude comportementale.....	73
2.2. Etude EEG.....	75

<b>IV. Discussion</b> .....	79
1. Effet du sevrage sur la mémoire.....	79
2. Effet du sevrage sur l'anxiété.....	79
3. Effet du sevrage sur l'activité EEG.....	80
4. Etude de la réversion des effets du sevrage au baclofène sur la locomotion.....	80
5. Etude de la réversion des effets du sevrage au baclofène sur l'anxiété.....	81
6. Etude de la réversion des effets EEG du sevrage au baclofène.....	81
<b>V. Conclusions et perspectives</b> .....	84
Références.....	86
Sites internet.....	100
Résumé.....	102
Abstract.....	102

## Liste des abréviations

**ADH** : Alcool Déshydrogénase

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ALDH** : Aldéhyde Déshydrogénase

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM**: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**API** : Alcoolisations Ponctuelles Importantes

**ATV**: Aire Tegmentale Ventrale

**AUC** : Aire sous la courbe

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique

**CCTV** : Comité de Coordination de Toxicovigilance

**CIM** : Classification Internationale des Maladies

**CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CSST** : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

**CYP** : Cytochrome P450

**DSM** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

**EEG**: Electroencéphalographie

**EI** : Effet Indésirable

**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**GABA**: Acide  $\gamma$ -amino-butyrique

**GABA-T** : GABA transaminase

**GCS** (*Glasgow Coma Scale*) : Score de Glasgow



**GHB:**  $\gamma$ -hydroxybutyrate

**GHB-DH:** GHB-déshydrogénase

**GPED:** Generalized Periodic Epileptiform Discharge

**HAS:** Haute Autorité Sanitaire

**INCa :** Institut National du Cancer

**Inpes:** Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

**IP:** Intrapéritonéal

**IV:** Intraveineux

**KM :** Constante de Michaelis

**LNAA** (*Large Neutral Amino Acid transporter*) : Transporteur aux acides aminés

**NAD :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide

**Nac :** Noyau accumbens

**OFDT :** Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**PD :** Pharmacodynamie

**P-gp** (*Permeability glycoprotein*) : Glycoprotéine P

**PK :** Pharmacocinétique

**GABA<sub>B</sub>-R:** Récepteur au GABA<sub>B</sub>

**GABA<sub>A</sub>-R :** Récepteur au GABA<sub>A</sub>

**GHB-R :** Récepteur au GHB

**RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit

**REM** (*Rapid Eye Movements*) : Mouvements oculaires rapides

**RTU:** Recommandation Temporaire d'Utilisation

**SEM:** Ecart standard à la moyenne

**SNC** : Système Nerveux Central

**SSA** : Acide succinique semi-aldéhyde

**WHO** : World Health Organization

**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale

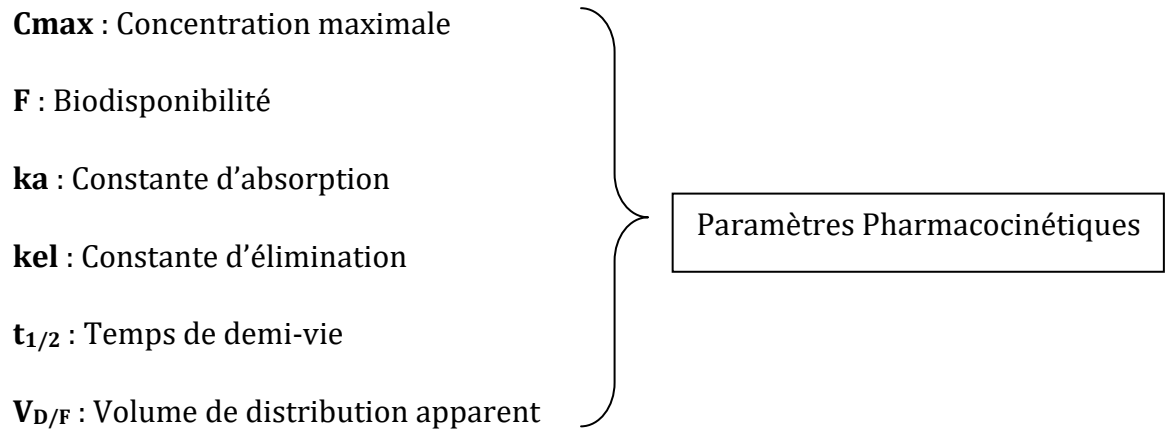
**F** : Biodisponibilité

**k<sub>a</sub>** : Constante d'absorption

**k<sub>el</sub>** : Constante d'élimination

**t<sub>1/2</sub>** : Temps de demi-vie

**V<sub>D/F</sub>** : Volume de distribution apparent



Paramètres Pharmacocinétiques

# Table des illustrations

## Les Figures :

<b>Figure 1 :</b> Consommation totale d'alcool per capita des plus de 15 ans (en litres d'alcool pur).	18
<b>Figure 2:</b> Les différences de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans selon l'âge et le sexe : a. le nombre moyen de verres bus lors de la dernière API et b. l'évolution des modes de consommation.....	19
<b>Figure 3:</b> Métabolisme hépatique de l'éthanol.....	21
<b>Figure 4:</b> Schéma du circuit de la récompense en présence d'alcool.....	23
<b>Figure 5:</b> Schéma du mécanisme d'action de l'acamprosate sur le système de récompense.....	27
<b>Figure 6 :</b> Schéma du mécanisme d'action de la naltrexone sur le système de récompense.....	28
<b>Figure 7:</b> Schéma du mécanisme d'action du disulfirame.....	28
<b>Figure 8 :</b> L'échelle de Cushman évaluant le syndrome de sevrage alcoolique.....	30
<b>Figure 9 :</b> Structures chimique de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA ; C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> ) et du baclofène (ou acide β-(4-chlorophénol)-γ-amino-butyrique ; C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> ).....	31
<b>Figure 10 :</b> Structure du récepteur GABAB sur les neurones présynaptiques.....	32
<b>Figure 11 :</b> Schéma du circuit de récompense mésocorticolimbique .....	33
<b>Figure 12 :</b> Schéma du métabolisme du baclofène .....	38
<b>Figure 13 :</b> Evolution du nombre de comprimés de baclofène vendu pour la dépendance à l'alcool entre 2008 et 2017.....	48
<b>Figure 14 :</b> Evolution des cas d'exposition au baclofène entre 2000 et 2010.....	49
<b>Figure 15 :</b> EEG illustrant : a. un tracé suppressif, b. des anomalies paroxystiques généralisées pseudopériodiques avec une absence de modification de l'activité électrique cérébrale aux stimulations douloureuses et c. une normalisation du tracé.....	50
<b>Figure 16 :</b> Mécanisme d'action des benzodiazépines.....	54
<b>Figure 17 :</b> Mécanisme possible de la stimulation des récepteurs GABAB par le GHB.....	55
<b>Figure 18 :</b> Les différents niveaux d'action du topiramate .....	57
<b>Figure 19 :</b> Site d'implantation des deux électrodes pour l'EEG.....	62

<b>Figure 20</b> - Tracés EEG illustrant la classification MARKAND des encéphalopathies .....	64
<b>Figure 21</b> : Chambre de locomotion accueillant quatre rats séparément .....	65
<b>Figure 22</b> : Open-field en condition anxiogène .....	66
<b>Figure 23</b> : Labyrinthe en Y.....	66
<b>Figure 24</b> : Schéma expérimental pour l'étude EEG du sevrage.....	67
<b>Figure 25</b> : Schéma expérimental pour l'étude comportementale du sevrage.....	68
<b>Figure 26</b> : Schéma expérimental pour l'étude EEG de la réversion du sevrage .....	68
<b>Figure 27</b> : Schéma expérimental pour l'étude comportementale de la réversion du sevrage...69	
<b>Figure 28</b> : Effet du sevrage au baclofène sur la mémoire. Les paramètres étudiés sont le nombre d'entrées et le temps passé dans le nouveau bras (N= 10/groupe ; moyenne ± SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student.....	70
<b>Figure 29</b> : Effets du sevrage au baclofène sur l'anxiété (N = 10/groupe ; moyenne ± SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student. *p <0,05.....	71
<b>Figure 30</b> : Effets du sevrage au baclofène sur le nombre d'entrées et la distance parcourue dans la zone anxiogène (N= 10/groupe; moyenne ± SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student.....	71
<b>Figure 31</b> : Effet du sevrage au baclofène sur l'activité EEG (N= 6; moyenne ± SEM).....	72
<b>Figure 32</b> : Effet de la réversion du sevrage au baclofène sur la locomotion (N =10/groupe ; moyenne ± SEM). Les comparaisons ont été effectuée sentre les différentes molécules et le groupe NaCl-NaCl (*p< 0,01; par ANOVA), entre les différentes molécules et le groupe Baclo-NaCl (#p< 0,01; par ANOVA) et entre le groupe NaCl-NaCl et le groupe Baclo-NaCl (par test de Student).....	74
<b>Figure 33</b> : Effet de la réversion du sevrage au baclofène sur l'anxiété (N = 10/groupe ; moyenne ± SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide de tests de Student entre les groupes NaCl et Baclo-Baclo, entre les groupes NaCl et Baclofène (*p< 0,05) <i>et entre les groupes Baclo-Baclo et Baclofène (#p&lt; 0,05)</i> .....	75
<b>Figure 34</b> : Effet du topiramate, du diazépam, du GHB et du baclofène sur la réversion du sevrage (N= 4/molécules). Les encéphalopathies sont gradées selon la classification MARKAND (85).....	77
<b>Figure 35</b> : Tracés EEG observés au cours de l'étude de réversion.....	78

## Les Tableaux :

<b>Tableau 1:</b> Tableau clinique d'une intoxication éthylique chronique .....	24
<b>Tableau 2:</b> Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques après administration de baclofène à une dose de 5mg/kg par voie orale chez le rat, le chien et le singe.....	37
<b>Tableau 3 :</b> Effets indésirables du baclofène dans le cadre de l'AMM.....	45
<b>Tableau 4 :</b> Effets indésirables du baclofène dans le cadre de la RTU.....	46
<b>Tableau 5 :</b> Principaux symptômes observés lors d'un sevrage au baclofène .....	53
<b>Tableau 6 :</b> Classification du sommeil .....	63
<b>Tableau 7 :</b> Classification des encéphalopathies de MARKAND .....	64

## Introduction

L'**alcool**, substance psychoactive utilisée dans de nombreuses cultures depuis des siècles, est capable d'entraîner une **dépendance** avec des conséquences délétères sur la santé physique et mentale et la vie sociale des individus. Environ **2 milliards** de personnes consomment des boissons alcoolisées dans le monde. La consommation d'alcool est une des composantes de plus de **20 maladies** et états pathologiques, notamment la dépendance à l'alcool, la cirrhose du foie, les cancers et les blessures **(1)**. En 2012, près de **3,3 millions** de décès dans le monde ont été attribués à la consommation d'alcool. **(A)**

La dépendance à l'alcool est courante dans les pays européens ; en France l'alcoolisme est un problème majeur de santé publique avec un pronostic sévère à long terme. Selon l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), environ **2 millions** de personnes en France sont considérées comme dépendantes à l'alcool, néanmoins moins de **10%** d'entre elles accèdent à des soins spécialisés **(B)**. Enfin, l'alcool est la cause d'un nombre de décès estimé à **49 000** par an **(2)**.

La dépendance à l'alcool se caractérise par un niveau élevé de consommation dans une situation de dépendance chronique qui est généralement définie comme le stade le plus grave des troubles liés à l'alcoolisme et constitue le seul stade d'abus d'alcool pour lequel une approche médicamenteuse est indiquée pour favoriser l'abstinence ou une consommation modérée en association avec un soutien psychosocial adapté **(3)**. Il existe actuellement **4 molécules** ayant reçu une AMM pour le traitement de la dépendance à l'alcool qui visent différentes voies pharmacologiques et présentent des indications non superposables : l'**acamprosate**, la **naltrexone**, le **disulfirame** et le **nalméfène** sont utilisés, accompagnés d'un suivi psychosocial. Aucune n'a cependant démontré d'efficacité suffisante pour permettre un sevrage définitif, leur prescription étant associée à un taux élevé de rechute **(C)**.

Le **baclofène**, traitement des contractures musculaires douloureuses, a connu en France, depuis fin 2008, un fort engouement médical et médiatique dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolisme chronique. Les prescriptions de baclofène à doses élevées hors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM) se sont multipliées pour obtenir un sevrage chez les buveurs excessifs en difficulté de sevrage.

Pour tenter d'encadrer cet engouement, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place en mars 2014 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), pour l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients alcoolo-dépendants **(D)**.

Plusieurs études précliniques et cliniques ont suggéré l'efficacité du baclofène à forte dose pour réduire la consommation d'éthanol jusqu'à l'abstinence et maintenir le sevrage **(4, 5, 6, 7)**. Mais **le niveau de preuve** de ces travaux reste discutable. Néanmoins, la progression exponentielle des ventes ainsi que du nombre de patients traités par baclofène à forte dose a été à l'origine d'une augmentation massive des intoxications accidentelles et suicidaires. La toxicité observée chez l'Homme se manifeste le plus souvent chez des patients traités au long cours.

Par ailleurs, il a été observé la survenue d'une tolérance ou d'un sevrage suite à un traitement répété au baclofène. En effet, plusieurs études cliniques montrent le développement d'une tolérance aux effets thérapeutiques ainsi qu'aux effets secondaires du baclofène **(8,9)**. De plus, d'autres études cliniques rapportent l'apparition d'un syndrome de sevrage chez des patients traités au baclofène suite à l'arrêt brutal de leur traitement chronique **(10,11)**.

Afin d'explorer et de caractériser ces effets observés chez l'Homme, une précédente étude a été réalisée au sein du laboratoire de l'unité 2 de l'équipe INSERM 1144, mimant un traitement chronique au baclofène chez le rat. Cette étude a mis en évidence le développement d'une tolérance aux effets neuro-respiratoires toxiques du baclofène suite à un traitement répété de baclofène à dose thérapeutique sur 15 jours et à doses croissantes. De plus, ce travail a démontré que des rats traités pendant 15 jours à doses thérapeutiques croissantes de baclofène présentaient un **syndrome de sevrage** à l'arrêt du traitement qui était maximal **5 jours** après celui-ci et qui disparaissait dans les 12 jours suivant cet arrêt. Ce syndrome de sevrage se caractérisait par un comportement **hyper-locomoteur et non anxiogène** sans convulsions cliniques.

Pour appréhender les effets observés précédemment, l'objectif de ce travail expérimental était d'une part d'affiner la caractérisation du sevrage au baclofène d'un point de vue comportemental et neurologique et d'autre part d'étudier la réversion du ce sevrage par différentes approches thérapeutiques.

Une première partie présentera les généralités sur l'alcoolisme chronique et le baclofène. Puis, une deuxième partie développera notre étude expérimentale.



## PARTIE I : Pré-requis

# I. L'alcoolisme chronique

## 1. Généralités

### 1.1 Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), selon sa classification internationale des troubles mentaux et du comportement définit la dépendance à l'alcool comme un ensemble de phénomènes physiologiques, comportementaux et cognitifs au cours desquels la consommation d'alcool devient prépondérante et prioritaire sur les autres comportements jusqu'alors prédominants chez un individu donné. La caractéristique centrale est le désir (souvent puissant, parfois perçu comme impossible à surmonter) de boire de l'alcool. Une reprise de la consommation d'alcool après une période d'abstinence s'accompagne souvent d'une réapparition rapide des caractéristiques du syndrome d'alcool-dépendance **(12)**.

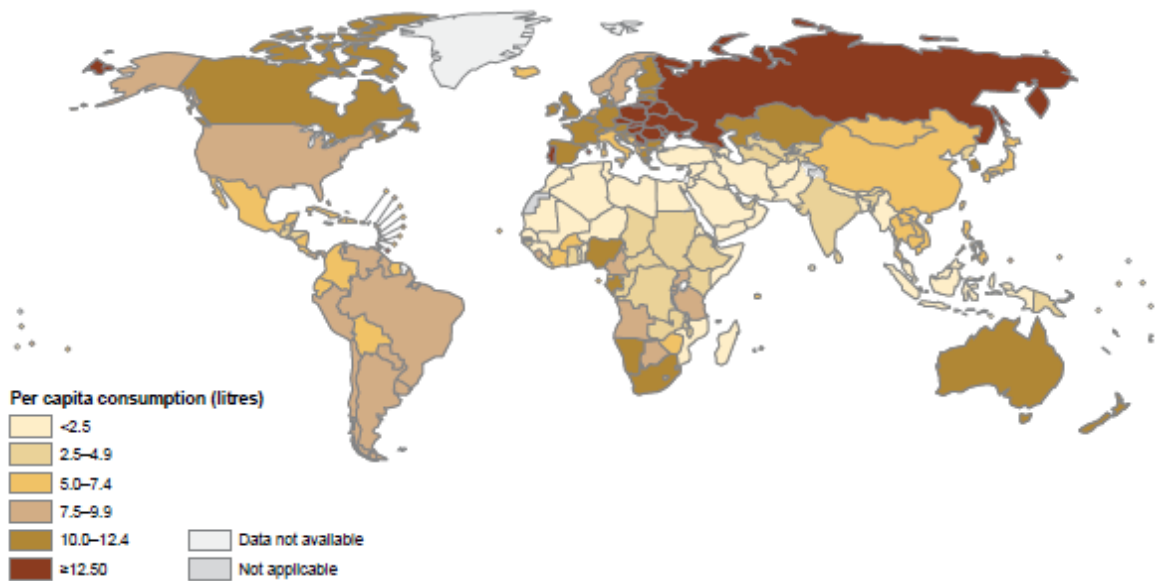
### 1.2 Epidémiologie

- **La consommation d'alcool**

*Dans le monde :*

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée dans le monde avec **2 milliards** d'utilisateurs **(13)**. Selon l'OMS, la consommation moyenne des individus de plus de 15 ans est de **6,2 litres** d'alcool pur par an, correspondant à **13,5 grammes** d'alcool pur par jour **(14)**. Les spiritueux représentent la part la plus élevée de la totalité d'alcool consommé dans le monde (**50,1 %**), devant la bière (**38,4 %**), le vin (**8 %**) et les autres boissons alcoolisées (**3,5 %**) (cidre, champagne, porto, ...). Par ailleurs, l'alcool non déclaré avoisinerait le quart de la totalité de l'alcool consommé.

La consommation d'alcool dans le monde varie considérablement d'un pays à l'autre **(Figure 1)**. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces disparités : des facteurs sociodémographiques, religieux, culturels, historiques et le niveau de développement économique du pays. La Russie et les pays d'Europe de l'Est figurent parmi les plus gros consommateurs, suivis de près par les pays occidentaux. Le Moyen Orient et l'Asie du Sud-Est demeurent des zones à faible consommation **(14)**.

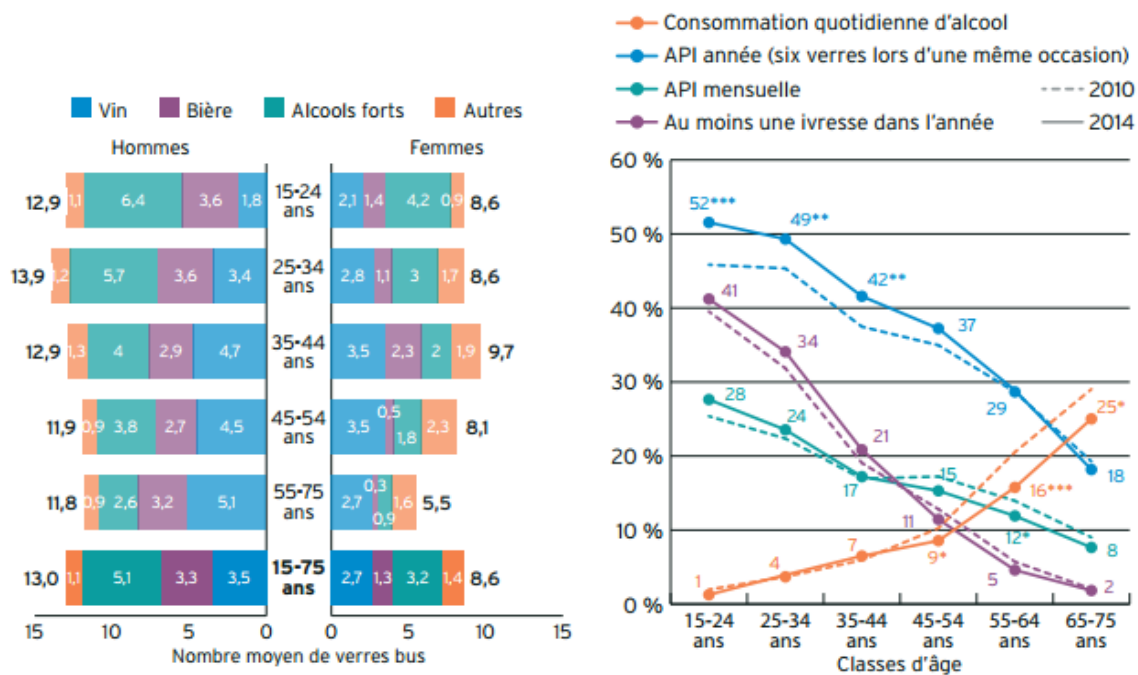


**Figure 1 :** Consommation totale d'alcool per capita des plus de 15 ans (en litres d'alcool pur)

*En France :*

La France fait partie des pays les plus consommateurs d'Europe. En 2014, **86 %** des individus âgés de 15 à 75 ans affirmaient avoir consommé de l'alcool au cours des douze derniers mois avec une moyenne de **5,5** verres par semaine **(15)**. Le vin est de loin l'alcool le plus consommé (56 %) devant les spiritueux (23 %), la bière (19 %) et les autres boissons alcoolisées **(14)**. De plus, près de la moitié des 15-75 ans en consomme au moins une fois par semaine et un sur dix de manière quotidienne.

La consommation d'alcool et les pratiques diffèrent en fonction du sexe et de l'âge **(Figure 2a)**. Les hommes sont trois fois plus nombreux que les femmes à boire quotidiennement et deux fois plus nombreux pour une consommation hebdomadaire. Parmi les plus de 65 ans, **25 %** consomment quotidiennement de l'alcool contre **1%** pour les jeunes de moins de 25 ans. A l'inverse, les alcoolisations ponctuelles importantes (API), définies comme la consommation d'au moins 6 verres en une seule occasion au cours des douze derniers mois, concernent **52 %** des moins de 25 ans mais 18 % des plus de 65 ans **(Figure 2b) (15)**.



**Figure 2:** Les différences de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans selon l'âge et le sexe : a. le nombre moyen de verres bus lors de la dernière API et b. l'évolution des modes de consommation

- **La dépendance à l'alcool**

A l'échelle mondiale, près de **140** millions d'individus âgés de plus de 15 ans étaient dépendants dans le monde selon l'OMS en 2003 **(16)**. Parmi ces individus, les européens se classent en tête avec **30** millions de dépendants, devant les américains et les habitants de la région Pacifique Occidentale.

En France, l'OFDT estime à 2 millions le nombre de personnes dépendantes à l'alcool, dont moins de **10 %** accèderaient à des soins spécialisés. En effet, la dépendance à l'alcool représenterait le trouble psychiatrique le moins pris en charge de l'ensemble des pathologies psychiatriques **(16)**.

L'analyse par tranche d'âge indique que la prévalence de la dépendance à l'alcool est la plus élevée parmi les jeunes de moins de 25 ans. Elle représente **8 %** de la totalité des jeunes de ce sous-groupe d'âge. De plus, elle est deux à trois fois plus élevée que celle des sujets de plus de 50 ans. Tout âge confondu, les hommes sont deux fois plus concernés par la dépendance à l'alcool, à l'exception des 12-17 ans parmi lesquels la prévalence est équivalente entre les sexes **(18)**.

## **2. Les conséquences toxiques de l'alcoolisme chronique**

### 2.1 La pharmacocinétique de l'éthanol

- **Absorption**

Après ingestion par voie orale, l'éthanol est rapidement absorbé par simple diffusion passive. Il est majoritairement absorbé au niveau de l'intestin grêle (de 70 % à 80 %) ainsi qu'au niveau gastrique, de manière plus lente ( $pK_A = 15,9$ ). A jeun, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte environ une demi-heure après ingestion d'alcool. A l'inverse, l'ingestion de nourriture, ralentissant la vidange gastrique, entraîne un retard et une diminution de la  $C_{max}$ .

- **Distribution**

L'éthanol se distribue très rapidement (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) et notamment au niveau des organes très vascularisés tels que le cerveau, le poumon ou le foie. De part son caractère hydrophile, il se distribue dans l'eau libre de l'organisme, sans liaison aux protéines plasmatiques. Sa solubilité dans les graisses est négligeable. Son volume de distribution ( $V_D$ ) est d'environ 40 L pour un homme de 70 kg. Toutefois, les variations (en proportion) de masse maigre et de masse grasse peuvent modifier le  $V_D$ , impactant l'éthanolémie, et pourrait en partie expliquer les différences de «sensibilités» observées entre les âges et les sexes.

- **Métabolisme**

Le métabolisme de l'alcool est essentiellement hépatique (80 %) mais d'autres tissus peuvent également y participer, comme le rein, le poumon ou le tractus gastro-intestinal. Deux oxydations successives interviennent. (Figure 3)

La première transforme l'éthanol en acétaldéhyde par trois voies enzymatiques dans des compartiments cellulaires différents :

- l'Alcool Déshydrogénase cytosolique (ADH), qui est la voie enzymatique prépondérante,
- le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) (réticulum endoplasmique)
- la catalase (peroxysomes).

Les CYP1A2 et CYP3A4 peuvent également contribuer au métabolisme de l'éthanol.

La deuxième oxydation est effectuée par l'Aldéhyde déshydrogénase cytosolique (ALDH) transformant l'acétaldéhyde en acétate. Le CYP2E1 a aussi la capacité d'oxyder l'acétaldéhyde en acétate et son affinité pour l'acétaldéhyde est environ 1 000 fois plus grande que pour l'éthanol. L'acétate, libéré dans la circulation sanguine, est ensuite oxydé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O dans les tissus extra hépatiques.

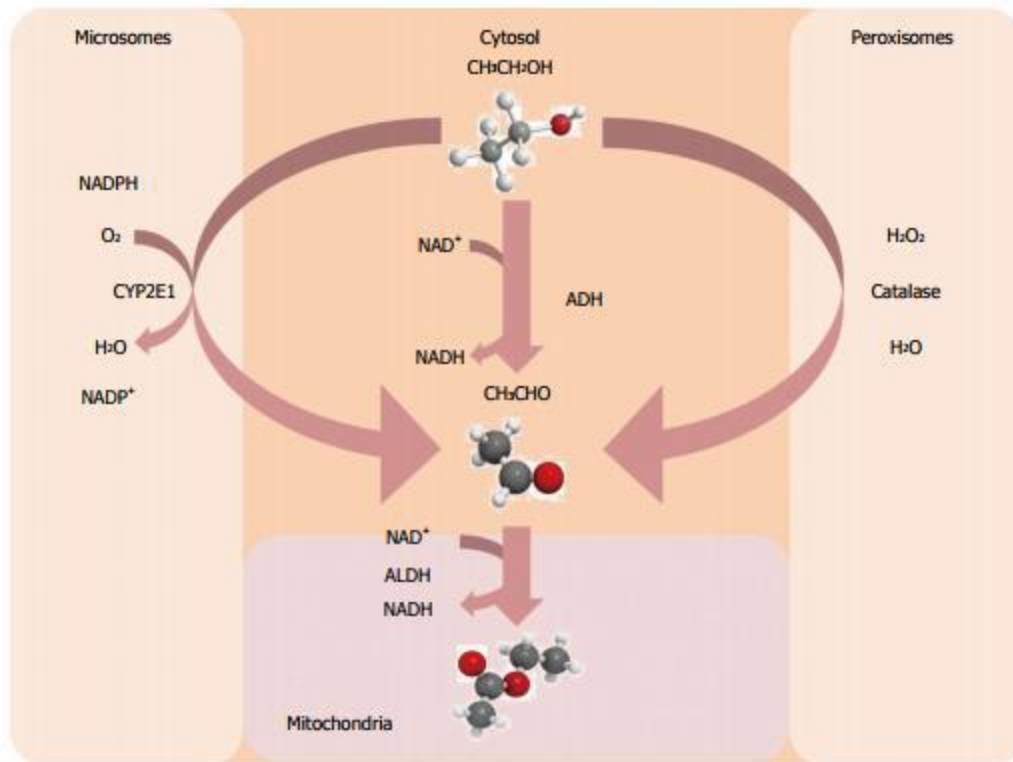


Figure 3: métabolisme hépatique de l'éthanol

- **Excrétion**

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par les urines, l'air expiré et la sueur. La clairance rénale est estimée à 0,06 L/h et la clairance pulmonaire à 0,16 L/h pour une personne de 70 kg. Environ 3 à 5 % de la quantité totale absorbée serait éliminée sous forme inchangée par le rein **(19)**

## 2.2 La toxicité de l'éthanol

Les conséquences métaboliques et toxiques de l'oxydation de l'éthanol résultent :

- **De l'augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup>** (le Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) étant le coenzyme de l'ADH et de l'ALDH) : entraînant une perturbation du métabolisme glucidique et lipidique par augmentation de la transformation des

pyruvates en lactates. Les conséquences de ses effets sont : une hyperlactacidémie pouvant favoriser la fibrose hépatique, une hypoglycémie par freinage de la néoglycogénèse, une diminution du catabolisme des acides gras par inhibition de la  $\beta$ -oxydation, pouvant favoriser l'accumulation hépatique de triglycérides.

- **De la production d'acétaldéhyde** : intermédiaire toxique et très réactif, entraînant la formation d'adduits aux protéines environnantes. Il diminue également les stocks de glutathion intracellulaire, diminuant la prise en charge des radicaux et favorisant la mort cellulaire.
- **De la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)** : provenant notamment de l'activité du CYP2E1. Ils sont responsables d'un stress oxydant lorsque les capacités des systèmes antioxydants sont dépassées, en particulier pendant l'alcoolisme chronique. Ils sont à l'origine d'une peroxydation lipidique, pouvant également augmenter la fluidité membranaire et induire un remodelage membranaire, ainsi que d'adduits protéiques et d'adduits à l'ADN favorisant l'apparition de maladies et de cancers.
- **De l'induction du CYP2E1** : pouvant non seulement accroître la production d'ERO, mais aussi activer certains xénobiotiques et molécules procarcinogènes (19,20).

### 2.3 L'action de l'alcool sur le système de récompense

- **Les effets d'une prise aiguë**

La prise aiguë d'alcool entraîne une augmentation de la libération de GABA, neurotransmetteur inhibiteur, induisant une augmentation de l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> (R-GABA<sub>A</sub>). De plus, l'alcool est responsable d'une inhibition des récepteurs NMDA au glutamate, neurotransmetteur exciteur, d'où les effets déprimeurs liée à la consommation aiguë d'alcool.

Au niveau du système de récompense, l'alcool stimule la libération de dopamine des neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV) dans le noyau accumbens. Cet effet peut être dû, d'une part à l'action directe de l'éthanol sur ces neurones et d'autre part à une diminution de l'inhibition induite par les interneurons GABAergiques de l'ATV. En effet, l'éthanol permet la libération d'opioïdes endogènes inhibant la sécrétion GABAergique (Figure 4). Cette inhibition des neurones GABAergiques par les peptides opioïdes permet une libération massive de dopamine participant aux effets de renforcement positif de l'éthanol. Ainsi, l'activation du système de récompense procure une sensation de plaisir, incitant à la consommation régulière d'alcool (21).

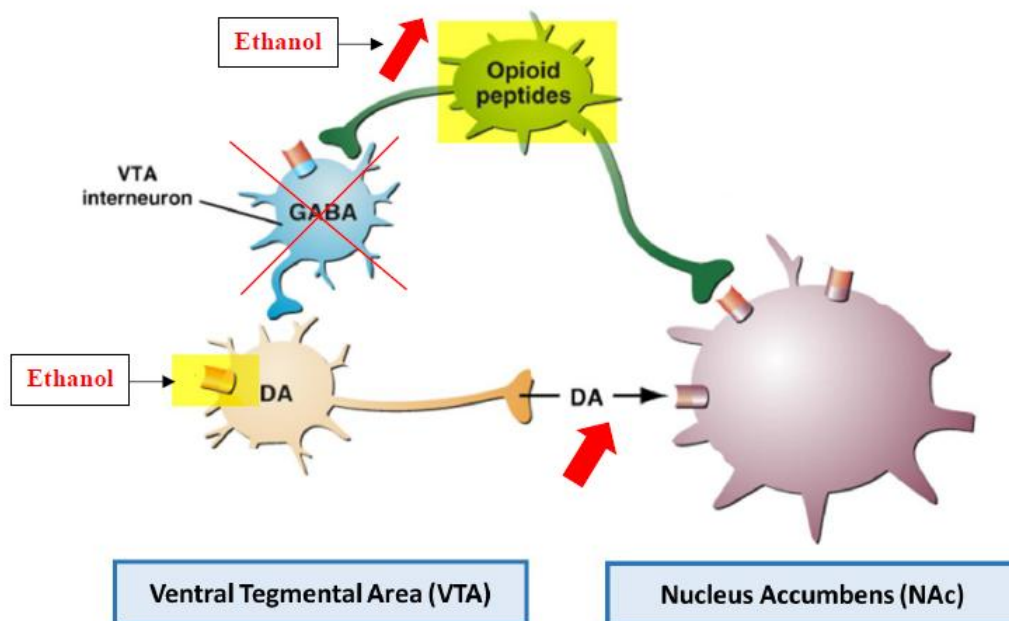


Figure 4: schéma du circuit de la récompense en présence d'alcool

- **Les effets d'une prise chronique et de la dépendance**

A l'inverse, l'exposition chronique à l'alcool entraîne une désensibilisation et une diminution de l'expression des R-GABA<sub>A</sub> ainsi qu'une augmentation de l'expression des récepteurs NMDA. Ainsi, l'alcoolisme chronique conduit à une tolérance des effets dépressifs de l'éthanol. Elle diminue également la libération des opioïdes endogènes et de dopamine dans le système de récompense. L'organisme va donc percevoir un manque, contribuant aux effets de renforcement négatif de l'alcool, ce qui incite les sujets à consommer davantage afin de masquer cet effet (22).



### **3. Les stratégies de prise en charge de l'alcoolodépendance**

#### 3.1 Description clinique

Le tableau clinique d'une intoxication éthylique chronique est relativement caractéristique.

<b>Symptôme d'une imprégnation éthylique</b>	<b>Symptômes de sevrage</b>
<b>télangiectasies faciales (pommettes et nez)</b>	neuromusculaires : tremblements, paresthésies, convulsions
<b>hyperhémie conjonctivale</b>	digestifs : nausées, vomissements
<b>congestion du visage et des yeux globuleux</b>	neurovégétatifs : sueurs, tachycardie, hypotension
<b>haleine oenolique</b>	psychiques : agitation, anxiété, irritabilité, troubles de concentration, humeur dépressive, troubles du sommeil, cauchemars
<b>hypertrophie parotidienne bilatérale et gynécomastie</b>	
<b>tremblement des extrémités</b>	
<b>maladie de Dupuytren*</b>	
<b>démarche maladroite et des troubles de l'équilibre</b>	
<b>amaigrissement</b>	

**Tableau 1:** Tableau clinique d'une intoxication éthylique chronique

*\* fibrose rétractile de l'aponévrose palmaire entraînant une rétraction et une flexion progressive des doigts*

### 3.2 Diagnostic de l'alcool-dépendance

Le diagnostic de la dépendance à l'alcool repose sur les critères de la CIM-10 et des DSM-IV et DSM-V. L'alcool-dépendance est caractérisée par l'apparition d'au moins 3 manifestations de la CIM-10 ou du DSM-IV au cours des douze derniers mois. Le DSM-V définit la sévérité de la dépendance.

Néanmoins, le diagnostic de la dépendance à l'alcool impose une évaluation clinique complète comprenant l'anamnèse de la maladie, une évaluation addictologique, biologique, psychiatrique et sociale ainsi que le dépistage de complications.

L'évaluation **addictologique** permet de mesurer les consommations moyennes d'alcool en termes de fréquence et de quantité ainsi que la présence d'une dépendance physique et/ou psychique. L'histoire de la maladie doit également être précisée (ancienneté, périodes d'amélioration voire d'abstinence...) ainsi que les différentes interventions thérapeutiques et leur efficacité. Par ailleurs, la présence de troubles de l'usage d'autres substances (tabac, cannabis, etc...) ou d'addictions comportementales (jeux d'argent, jeux vidéo, etc...) doit être systématiquement recherchée. Enfin, il est nécessaire d'évaluer le niveau de motivation du patient à modifier son comportement d'alcoolisation, élément clé dans la réussite de la thérapie.

L'évaluation **psychiatrique** est également essentielle notamment pour définir l'apparition du trouble psychiatrique. Les comorbidités psychiatriques principalement recherchées sont la dépression, l'anxiété sévère, les troubles bipolaires et les troubles de la personnalité. Cette évaluation permet la mise en place et l'adaptation d'un traitement pharmacologique ou d'une intervention thérapeutique spécifique. En effet, l'évaluation psychiatrique doit être systématique, compte-tenu de la forte prévalence du risque suicidaire chez les patients souffrant d'alcool-dépendance.

Le dépistage des autres **complications** liées au mésusage de l'alcool fait également partie de l'évaluation clinique du patient. Il se fonde évidemment sur l'examen clinique mais aussi sur l'analyse du bilan **biologique** (biochimique, hématologique, microbiologique, etc...). Les carences nutritionnelles et les complications neurologiques, hépatiques, digestives et cardiovasculaires sont les plus recherchées.

Pour finir, l'évaluation **sociale** est indispensable. Le mésusage à l'alcool peut être à l'origine de difficultés d'ordre professionnel avec absentéisme, arrêts de travail fréquents et désintéressement progressif, d'ordre familial avec des relations conjugales conflictuelles ou une vie sexuelle perturbée et d'ordre social avec une tendance à l'isolement et un délaissement des activités. Aussi, l'évaluation de la qualité de vie, les conditions d'hébergement (conditions précaires), la protection sociale (obligatoire et facultative) et la situation judiciaire doivent être considérées. L'amélioration des conditions de vie est un élément primordial pour l'efficacité de la prise en charge (23,34).

### 3.3 Traitement de l'alcool-dépendance

#### ***Prise en charge psychosociale***

La prise en charge psychosociale est une thérapie primordiale dans l'efficacité du sevrage alcoolique. Dans un premier temps, un entretien motivationnel est réalisé de manière précoce avec un psychologue. Il vise à renforcer la détermination du patient à s'engager dans une démarche de soin et d'établir une alliance thérapeutique avec celui-ci. Par la suite, une thérapie cognitivo-comportementale peut être dispensée dans le but de prévenir les rechutes. Elle consiste à modifier les habitudes du patient envers l'alcool pour des comportements plus adaptés ainsi que d'apprendre à reconnaître les situations à risque de rechute. Enfin, la participation de l'entourage, les groupes d'entraide comme les associations ou le renforcement communautaire qui a pour objectif la reprise du travail et des activités sociales peuvent également aider le patient (24).

#### ***Prise en charge médicamenteuse***

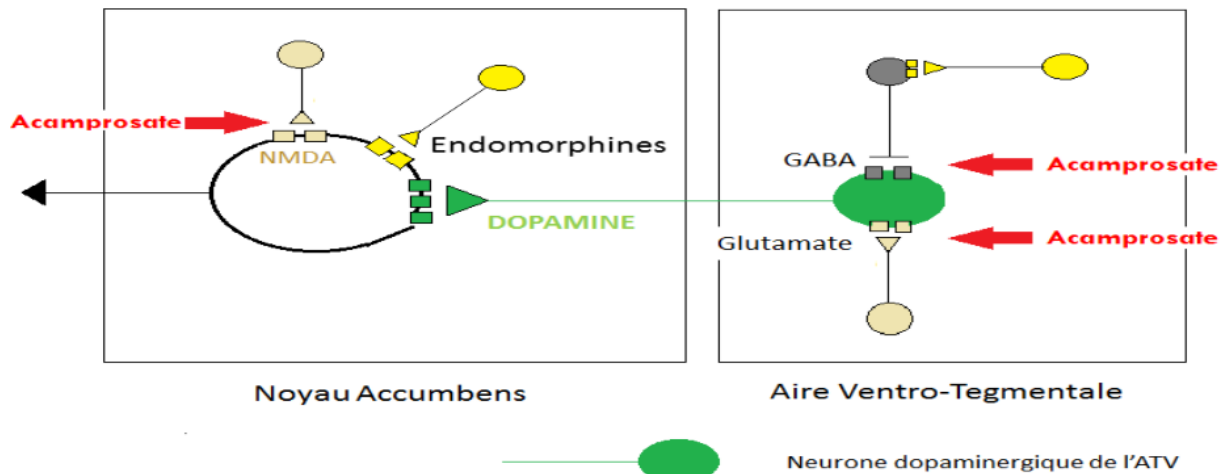
En France, il existe quatre médicaments disposant d'une AMM dans le traitement de la dépendance à l'alcool : l'acamprosate et la naltrexone, qui sont les traitements de première intention dans le maintien de l'abstinence après sevrage alcoolique, ainsi que le disulfirame et le nalméfène.

#### **L'acamprosate (Aotal®)**

L'acamprosate a obtenu son AMM en 1987 dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants. Il possède une structure chimique similaire à celle des acides aminés neuromédiateurs tels que la taurine ou le GABA et traverse très bien la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé à ce jour. Il stimulerait la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagoniserait l'action du glutamate sur les récepteurs NMDA (Figure 5). L'acamprosate serait efficace dans la diminution de la consommation d'alcool ainsi que dans le maintien de l'abstinence à long terme.

La posologie usuelle est de deux comprimés de 333 mg, trois fois par jour pour un sujet de plus de 60 kg, et de deux comprimés le matin et un comprimé le midi et le soir pour un sujet de moins de 60 kg (25).

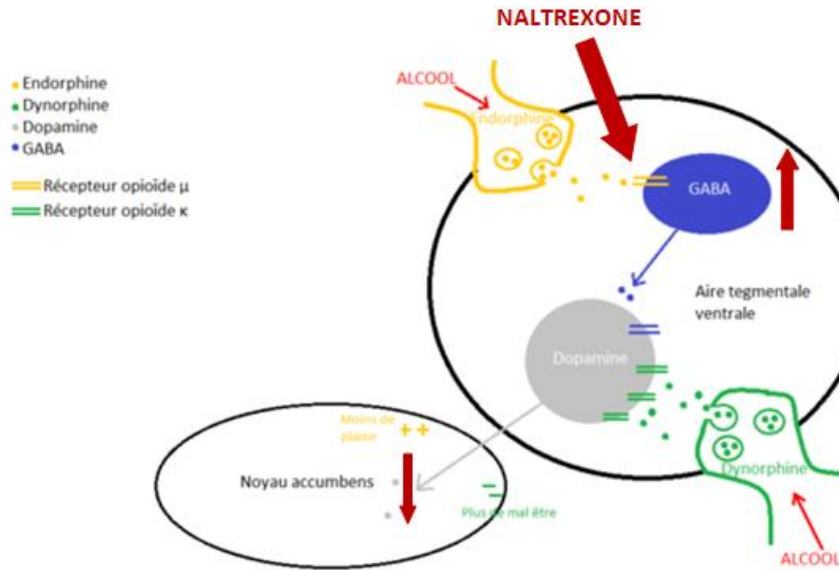


**Figure 5:** Schéma du mécanisme d'action de l'acamprosate sur le système de récompense

### La naltrexone (Révia®)

La naltrexone est commercialisée depuis 1996 et est indiquée également dans l'aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants. C'est un antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes du système nerveux s'opposant ainsi au renforcement positif induits par les opioïdes endogènes lors de la consommation d'alcool (Figure 6). En conséquence, elle diminue le relargage de dopamine dans le noyau accumbens, réduisant le plaisir lié à la consommation d'alcool. En effet, la naltrexone a démontré une diminution du « craving » ainsi que du taux de rechute chez les patients.

La posologie recommandée est d'un comprimé de 50 mg par jour (26).

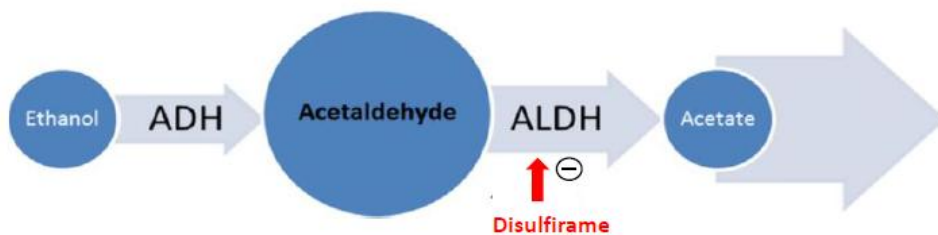


**Figure 6** : Schéma du mécanisme d'action de la naltrexone sur le système de récompense

### Le disulfirame (Espéral®)

Le disulfirame a obtenu son AMM en 1964 dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. C'est un inhibiteur de l'ALDH qui métabolise l'acétaldéhyde en acétate (Figure 7). Il entraîne donc une élévation du taux d'acétaldéhyde. Ce métabolite est responsable d'effets déplaisants de l'alcool tels que des bouffées congestives du visage, des nausées et vomissements, une sensation de malaise, une tachycardie ou encore une hypotension. En effet, c'est un médicament à effet antabuse qui est destiné à décourager de nouvelles alcoolisations.

La posologie usuelle est d'un comprimé de 500 mg par jour (26).



**Figure 7** : Schéma du mécanisme d'action du disulfirame

### **Le nalméfène (Selincro®)**

Le nalméfène est commercialisé depuis 2013 dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. C'est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$  et un agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\kappa$  régulant ainsi le système de récompense. Le nalméfène est plutôt prescrit dans un objectif de retour à une consommation contrôlée (et non d'abstinence).

Un comprimé de 18 mg doit être pris lorsque le patient ressent le besoin de consommer de l'alcool. La dose maximale est d'un comprimé par jour (27).

### ***Les autres traitements***

D'autres molécules semblent prometteuses dans le traitement de l'alcoolodépendance ou le maintien de l'abstinence. Ces traitements n'ont pas encore d'AMM dans ces indications en France. Par exemple, des molécules agissant sur le système sérotoninergique comme l'ondansétron et sur le système GABAergique comme le baclofène et l'oxybate de sodium (analogue structural du gamma-hydroxy-butyrate, GHB).

### **3.4 La prise en charge du sevrage alcoolique**

Le syndrome de sevrage alcoolique se définit comme l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel ou qu'il s'inscrive dans une perspective thérapeutique chez le patient dépendant à l'alcool. Il associe plusieurs symptômes neurovégétatifs, digestifs et psychiques qui apparaissent très rapidement et qui durent une dizaine de jours, traduisant un état de manque physique et psychique. Toutefois le tableau clinique du syndrome de sevrage peut s'aggraver avec des hallucinations, des signes confusionnels, des convulsions, une hyperthermie et un délirium tremens (associant des hallucinations, des convulsions, une forte agitation, une hypertension, une tachycardie, des tremblements, etc.).

Le sevrage alcoolique doit être intégré dans un projet thérapeutique dans lequel les objectifs sont précisés avec le patient. Il doit être programmé et sans urgence en s'assurant de la motivation et de l'implication du patient. Il est indispensable d'informer le patient sur les symptômes du sevrage ainsi que sur le déroulement du sevrage et de son suivi.

L'évaluation du syndrome de sevrage repose sur l'échelle de Cushman (figure 8). Celle-ci permet de calculer un score :

- Un score < 7 = état clinique contrôlé
- Un compris compris entre 7 et 14 = sevrage modéré
- Un score > 14 = sevrage sévère.

	0	1	2	3
Pouls*	< 80	81-100	101-120	> 120
PA systolique**	< 135	136-145	146-155	> 155
Fréquence respiratoire*	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblement	0	De la main en extension	Tout le membre supérieur	Généralisé
Sueur*	0	Paumes	Paumes et front	Profuse
Agitation	0	Discrète	Généralisée, contrôlable	Généralisée, incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Gêne par le bruit, la lumière, prurit	Hallucination critiquée	Hallucination non critiquée

\* Critères valables en l'absence de fièvre (température < 38 °C).

\*\* Critères valables entre 31 et 50 ans. Ajouter 10 mm de Hg au-delà de 50 ans.

**Figure 8 :** L'échelle de Cushman évaluant le syndrome de sevrage alcoolique.

La prise en charge du sevrage repose sur 3 éléments :

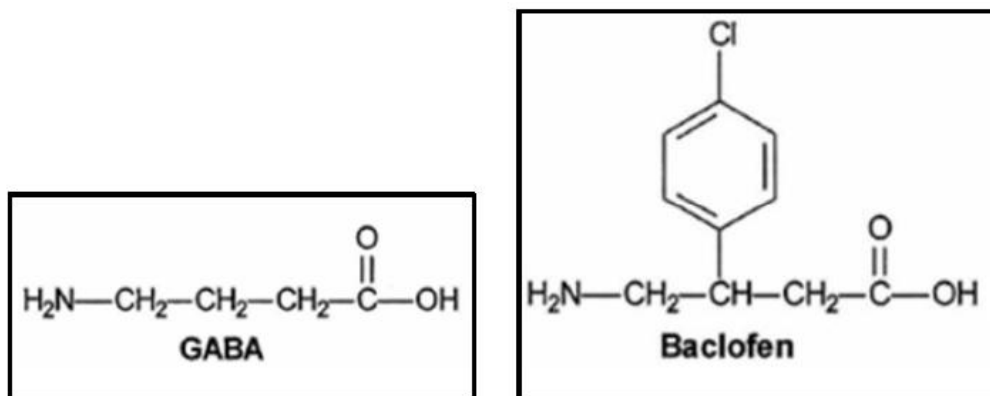
- **L'hydratation** : l'apport hydrique doit être compris entre 1,5 et 2L par jour,
- **Les benzodiazépines** : elles représentent le traitement de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. Elles permettent de réduire l'incidence et la sévérité des symptômes et les complications du sevrage. Le diazépam est la molécule généralement prescrite par voie orale (jusqu'à 6 comprimés de 10 mg le premier jour en diminuant d'un comprimé par jour).
- **La vitaminothérapie** : les carences vitaminiques sont très fréquentes chez les alcoolodépendants et elle permet également de prévenir l'apparition de troubles neurologiques. La thiamine (vitamine B1), la pyridoxine (vitamine B6) et la vitamine PP sont habituellement prescrites (28).

## II. Le baclofène

### 1. Données pharmacologiques et cliniques

#### 1.1. Structure chimique du baclofène

Le baclofène ou acide  $\beta$ -(4-chlorophéno)- $\gamma$ -amino-butérique est un analogue structural de l'acide gamma-amino-butérique (GABA) (Figure 9), principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.



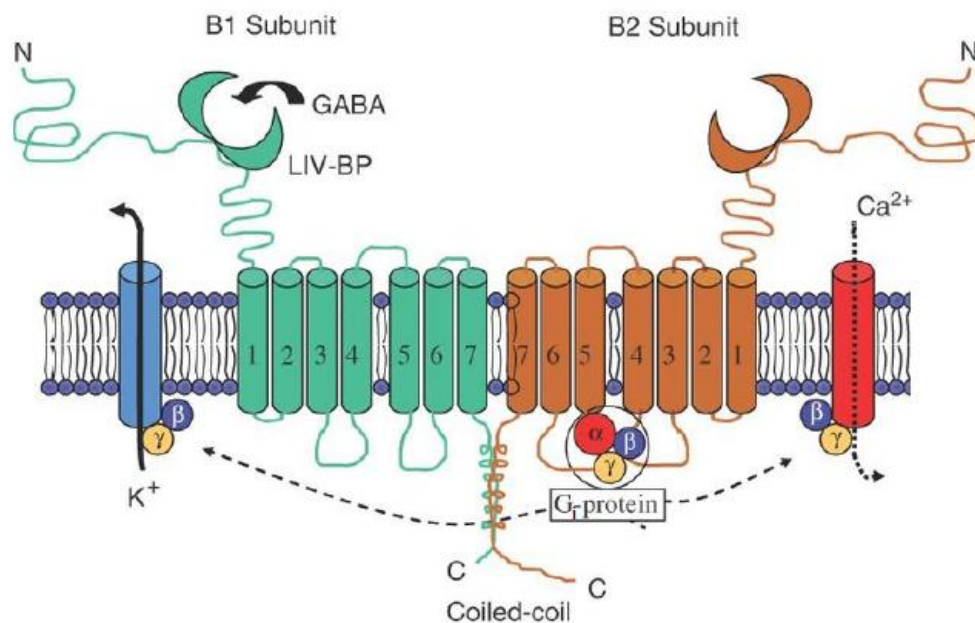
**Figure 9 :** Structures chimique de l'acide gamma-amino-butérique (GABA ; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>) et du baclofène (ou acide  $\beta$ -(4-chlorophéno)- $\gamma$ -amino-butérique ; C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>)

Le baclofène est commercialisé sous forme racémique avec une quantité égale de ses deux énantiomères : R-baclofène et S-baclofène. Le R-baclofène est l'énantiomère le plus actif et il possède une affinité trois fois supérieure pour son récepteur à celle du racémique (29).

#### 1.2. Le mécanisme d'action du baclofène

Le baclofène est un agoniste des récepteurs métabotropiques GABA<sub>B</sub> (GABA<sub>B</sub>-R). Ces récepteurs sont des hétérodimères constitués de deux sous-unités : GABA<sub>B1</sub> et GABA<sub>B2</sub>. La sous-unité GABA<sub>B1</sub> est composée d'une longue chaîne extracellulaire d'acides aminés permettant la fixation des ligands dans la partie N-terminale. Cette sous-unité existe sous deux isoformes : GABA<sub>B1A</sub> (au niveau pré-synaptique) et GABA<sub>B1b</sub> (au niveau post-synaptique). La sous-unité GABA<sub>B2</sub> interagit avec une protéine Gi. Cette protéine G peut être couplée à un canal calcique ou potassique (Figure 10).





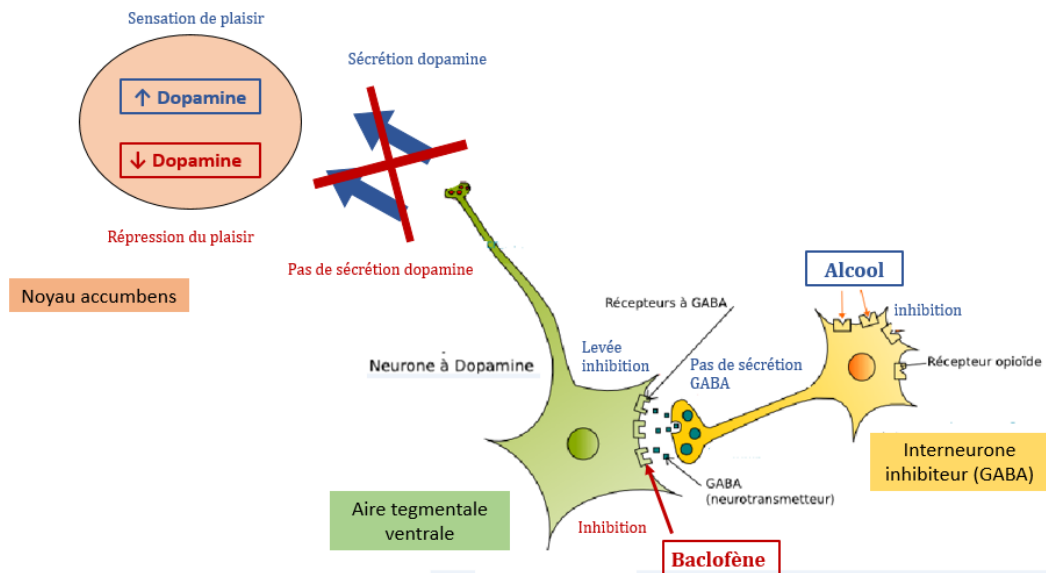
**Figure 10 :** Structure du récepteur GABA<sub>B</sub> sur les neurones présynaptiques

Les GABA<sub>B</sub>-R sont présents sur les neurones pré- et post-synaptiques. Au niveau présynaptique, l'activation de ces récepteurs entraîne un blocage des canaux calciques des terminaisons nerveuses, inhibant la libération de neuromédiateurs (GABA, glutamate, dopamine). Au niveau post-synaptique, elle est responsable de l'ouverture des canaux potassiques, augmentant la sortie des ions potassiques. Cet effet est à l'origine d'une hyperpolarisation du neurone et donc une augmentation de son seuil d'excitabilité **(29,30)**.

Le baclofène active principalement les GABA<sub>B</sub>-R pré-synaptiques, mais il peut également se fixer aux GABA<sub>B</sub>-R post-synaptiques à doses plus élevées. Il stimule les GABA<sub>B</sub>-R présynaptiques notamment présents dans la moelle épinière, freinant ainsi la propagation des stimuli douloureux. Il entraîne donc une diminution du tonus musculaire et des réflexes pathologiques qui sont importants dans la spasticité **(25)**.

Les GABA<sub>B</sub>-R sont également présents dans le système de récompense mésocorticolimbique, notamment au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Ils se situent sur le corps cellulaire des neurones dopaminergiques innervant le noyau accumbens ainsi que sur les terminaisons des neurones glutamatergiques innervant ces neurones dopaminergiques.

Ainsi, la fixation de baclofène sur ces récepteurs diminue la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Figure 11). Le baclofène diminuerait donc le plaisir associé à la consommation d'alcool et il exercerait une action « *anticraving* » (29,30).



**Figure 11** : Schéma du circuit de récompense mésocorticolimbique

Par ailleurs, le baclofène se fixerait sur les GABA<sub>B</sub>-R présents dans l'amygdale. Il entrainerait une inhibition de l'activité des neurones glutamatergiques de l'amygdale qui est impliquée dans la mémorisation des expériences de plaisir ainsi que dans l'anxiété. Le baclofène contrôlerait donc ces deux phénomènes qui sont au cœur du processus de rechute (29).

### 1.3. Les indications

#### ***Dans le cadre de l'AMM***

En France, le baclofène (Lioréal®) est commercialisé depuis 1974. C'est un myorelaxant à action centrale. Il est indiqué, chez l'adulte, dans les contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique et néoplasique) et d'origine cérébrale (25).

Les posologies recommandées sont de 15 mg par jour en début de traitement, réparties sur 2 à 3 prises (comprimés sécables de 10 mg). Les doses peuvent être augmentées progressivement et avec prudence, par exemple tous les 3 à 4 jours jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne optimale. La dose maximale quotidienne est de **80 mg par jour**.

### ***Dans le cadre de la RTU***

Le baclofène a obtenu une RTU le 17 mars 2014 renouvelée en 2017 pour **(31)**:

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.

#### 1.4. Les contre-indications

Les contre-indications à l'initiation d'un traitement par baclofène sont :

- la prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool,
- une comorbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les troubles dépressifs et anxieux ne constituent pas un critère de non prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement,
- une insuffisance rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire sévère,
- une épilepsie ou des antécédents de crises comitiales,
- les patients atteints de la maladie de Parkinson,
- une porphyrie,
- une intolérance au baclofène ou à l'un de ses excipients,
- une dépendance à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool,
- aux femmes enceintes **(32)**.

#### 1.5. Les posologies

La posologie initiale est de 15 mg/j à fractionner en 3 prises par jour.

La posologie cible est la plus faible possible permettant une réponse optimale et une bonne tolérance ; elle est à adapter individuellement.

L'augmentation des doses se fait progressivement :

- De 15 à 30 mg/j : augmentation de 5 mg tous les 2 à 3 jours
- A partir de 30 mg/j : augmentation de 10 mg tous les 3 jours jusqu'à l'apparition des effets escomptés du baclofène.

Depuis la mise en place de la RTU en 2014, la posologie quotidienne maximale était de 300 mg/j. Cependant, une récente étude a été conduite par le Département des études en santé publique de la CNAMTS (Direction de la stratégie, des études et des statistiques) en collaboration avec le pôle d'épidémiologie de l'ANSM et le DépiFc de l'Inserm. Elle a démontré une augmentation significative du risque d'hospitalisation et surtout de décès au-delà de 180 mg/j de baclofène. Suite à ces résultats, l'ANSM a modifié le **24 juillet 2017** le protocole en réduisant à **80 mg/j** la dose maximale autorisée **(D)**.

Si des effets indésirables apparaissent lors de la progression posologique, celle-ci pourra être ralentie en augmentant la durée des plateaux jusqu'à une semaine en attendant la disparition de ces signes. La posologie peut également être diminuée en fonction de la tolérance au cours du suivi du patient par paliers de 10 ou 15 mg par exemple tous les 2 jours. De plus, en cas d'atteinte de l'objectif thérapeutique, une réduction des doses devra être envisagée.

Pendant la phase de progression posologique, une consultation devra être effectuée tous les 15 jours afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Par la suite, les consultations de suivi seront effectuées mensuellement jusqu'à l'arrêt du traitement **(33)**.

#### 1.6. Stratégie thérapeutique

Il existe deux objectifs thérapeutiques pour traiter l'alcool-dépendance. Le premier vise à conduire le malade vers une abstinence totale. Cet objectif peut être atteint par deux stratégies thérapeutiques : d'une part par l'arrêt instantané de la consommation d'alcool (sevrage alcoolique), d'autre part par la réduction progressive de la consommation d'alcool. Le deuxième objectif vise à maintenir l'abstinence.

A l'heure actuelle, les quatre médicaments autorisés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (acamprosate, naltrexone, disulfiram et nalméfène) ont montré une efficacité modeste avec un taux de rechute élevé estimé à plus de 80 % au bout de 4 ans (22). En effet, un besoin thérapeutique persiste pour ces patients. Le baclofène représente ainsi une alternative intéressante dans la stratégie thérapeutique (32).

En cas d'arrêt du traitement, une réduction progressive des doses devra être respectée. Par exemple, cette réduction se réalisera en 1 à 4 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg tous les 2 jours. En effet, l'arrêt brutal d'un traitement par baclofène peut entraîner un syndrome sevrage (ces signes seront décrits ultérieurement).

## 2. Données pharmacocinétique

### 2.1. Chez l'animal

Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez le rat à la dose de 1 mg/kg de baclofène par gavage (n=6) (34). Les paramètres ont été déterminés par une analyse non-compartimentale. Elle a retrouvé une concentration maximale de 744,00 ng/mL ( $\pm$  252,96) qui était atteinte en 0,67 h ( $\pm$  0,26). Le volume de distribution apparent ( $V_{D/F}$ ) était de 2,78 L/kg ( $\pm$  1,32). De plus, la constante d'élimination était de 0,27 h<sup>-1</sup> ( $\pm$  0,17) avec une demi-vie d'élimination de 4,10 h ( $\pm$  2,52), et la clairance (Cl/F) de 8,23 mL/min/kg ( $\pm$  1,06).

De la même manière, une seconde étude a exploré la pharmacocinétique plasmatique du baclofène, de nouveau par une analyse non compartimentale. Elle a été réalisée sur trois espèces animales (le rat, le chien et le singe) après administration de baclofène par gavage à des doses de 1 à 25 mg/kg de R-baclofène chez le rat et une dose de 5 mg/kg chez le chien et le singe (Tableau 2) (35). Cette étude retrouve, chez le rat, des valeurs similaires pour les paramètres cinétiques à la dose de 1 mg/kg, à l'exception de la concentration maximale qui était inférieure (530 ng/mL) ainsi que de la demi-vie d'élimination (1,6 h), pouvant être lié à une stéréo-sélectivité de transporteurs ou d'enzymes du métabolisme (36,37). Par ailleurs, la biodisponibilité était de 68 %. De plus, l'analyse des paramètres cinétiques aux doses de 5 à 25 mg/kg, montre une augmentation de la concentration maximale, des AUC et de la demi-vie d'élimination.

Toutefois, la concentration maximale, la demi-vie d'élimination et les AUC n'augmentaient pas de manière proportionnelle avec la dose, illustrant une pharmacocinétique non linéaire.

Paramètres	Unités	Rat	Chien	Singe
$C_{\max}$	ng/mL	2800 ± 490	3730 ± 2340	1790 ± 770
$T_{\max}$	h	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1	2,0 ± 0,0
$t_{1/2}$	h	1,5 ± 0,4	2,9 ± 0,6	2,1 ± 0,2
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	ng.h/mL	4410 ± 490	10100 ± 4250	7160 ± 3720
<b>F</b>	%	45 ± 4	49 ± 20	39 ± 21

**Tableau 2:** Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques après administration de baclofène à une dose de 5mg/kg par voie orale chez le rat, le chien et le singe

## 2.2. Chez l'homme

La description des paramètres pharmacocinétiques ci-dessous correspondent à ceux qui ont été décrits dans l'AMM du baclofène dans le traitement des spasticités et donc à des doses faibles de baclofène.

### **Absorption**

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Après administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont d'environ 180, 340 et 650 ng/mL respectivement et elles sont atteintes entre 1h à 1h30 après administration de baclofène.

### **Distribution**

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg et son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. Les concentrations de baclofène dans le liquide céphalo-rachidien sont environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma. La zone thérapeutique des concentrations plasmatiques se situe entre 80 et 400 ng/mL (23).

## Elimination

Le baclofène est métabolisé en faible proportion. Le métabolite principal qui est l'acide  $\beta$ -(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique obtenu par désamination, est pharmacologiquement inactif. Ce métabolite peut être glucuroconjugué (Figure 12).

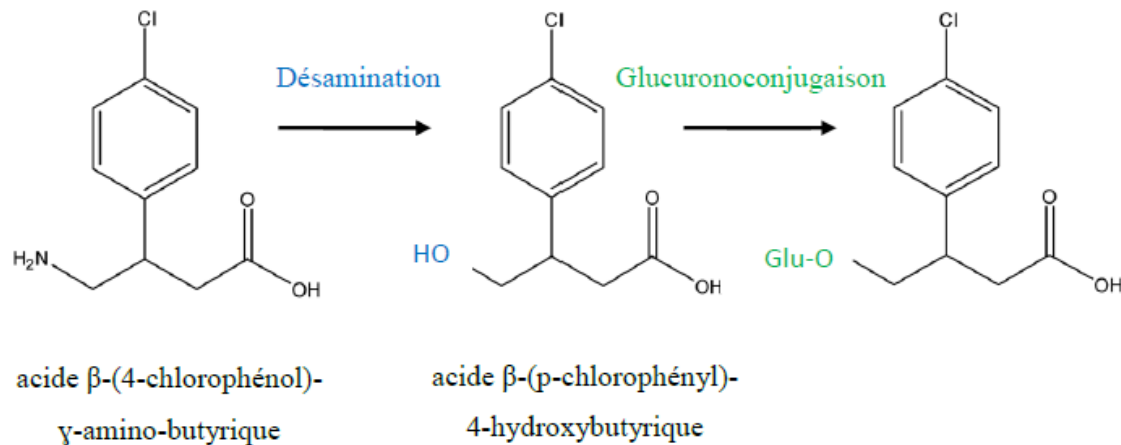


Figure 12 : schéma du métabolisme du baclofène

Le baclofène est principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale, essentiellement par filtration glomérulaire et en plus faible proportion par sécrétion tubulaire. La réabsorption tubulaire est négligeable. Le reste de la dose est éliminé dans les selles. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 3 à 4 h nécessitant ainsi une prise pluriquotidienne; (25, 38). Enfin, les aires sous la courbe (AUC) augmentent proportionnellement à la dose administrée illustrant une pharmacocinétique linéaire.

### 2.3. Transport du baclofène

#### La barrière intestinale

L'absorption intestinale du baclofène a d'abord été étudiée sur des segments intestinaux de rats. Cette étude a révélé que la courbe de la vitesse d'absorption apparente était de type Michaelienne ( $V_m = 12,0$  mg/h et  $K_m = 8,0$  mg), indiquant l'existence d'un mécanisme de transport (39). Ce résultat a été confirmé en présence d'un inhibiteur spécifique des transporteurs actifs (azide de sodium). Le passage du baclofène à travers la barrière intestinale était fortement diminué. Par la suite, deux transporteurs intestinaux du baclofène ont été identifiés.

Les transporteurs « *Large Neutral Amino Acid* » (LNAA) (SLC 7A5) et «  $\beta$ -aminoacid » (SLC 6A6), transportant les acides aminés, sont impliqués dans l'absorption du baclofène(40). Par ailleurs, le passage du baclofène par diffusion passive, étudié grâce à une membrane artificielle, était négligeable (35). En effet, le baclofène est très peu lipophile ( $\log P = 1,3$ ).

### ***La barrière hématoencéphalique***

De la même manière que pour la barrière intestinale, le transporteur LNAA a été identifié dans l'influx du baclofène à la BHE à l'aide d'une étude *in vitro* sur une monocouche de cellules endothéliales bovines ( $K_m = 58,5 \mu\text{M}$  et  $V_m = 0,23 \text{ nmol/min}$ ) (41).

L'efflux du baclofène à travers la BHE a également été étudié par la technique de microdialyse cérébrale. Cette étude a retrouvé une concentration plasmatique de baclofène d'environ trente fois supérieure aux concentrations de baclofène dans le liquide interstitiel, le liquide céphalorachidien et le cerveau total. La clairance d'efflux était environ quarante fois supérieure à la clairance d'influx ( $0,0712 \pm 0,0529 \text{ mL/min/g}$  de cerveau vs  $0,00157 \pm 0,00076 \text{ mL/min/g}$  de cerveau). Ces résultats suggèrent la présence d'un mécanisme de transport d'efflux du baclofène à la BHE (42). De plus, l'influx de baclofène était significativement augmenté après administration de probénécide. Ainsi, le baclofène serait efflué à la BHE par un ou des transporteur(s) sensible(s) au probénécide.

Enfin, une dernière étude a montré que l'affinité du baclofène pour la P-gp était négligeable ( $IC_{50} = 4492 \mu\text{M}$ ). La participation de ce transporteur dans l'efflux du baclofène à la BHE serait donc minime (43).

### ***La barrière rénale***

De même que précédemment, l'administration de probénécide diminuait la clairance rénale du baclofène, soutenant l'hypothèse que le baclofène serait sécrété au niveau de la barrière intestinale par un ou des transporteur(s) inhibé(s) par le probénécide (38).

Pour conclure sur cette partie, les transporteurs qui ont été cités présentent des mécanismes de type Michaelien. Ils sont donc potentiellement saturables à fortes doses.



### **3. Les données sur l'efficacité**

#### **3.1. Les études pré-cliniques**

Les études sur l'animal ont mis en évidence l'efficacité du baclofène, d'une part dans la prévention du syndrome du sevrage, d'autre part dans la diminution de la consommation d'alcool et dans la prévention de la rechute.

Des études ont été menées chez des rats rendus physiquement dépendants à l'alcool *via* une intoxication chronique d'alcool présent dans la boisson sur 5 à 7 jours. L'administration intrapéritonéale (IP) de baclofène (1,25 à 40 mg/kg), après une période de 2 à 3 jours d'abstinence à l'alcool, était responsable d'une diminution du stress et de l'anxiété prévenant la diminution des interactions sociales, notamment à partir de 5 mg/kg (44). Elle diminuait également l'intensité des signes du sevrage de manière dose-dépendante. En particulier, le baclofène administré aux doses de 20 et 40 mg/kg, prévenait la survenue de tremblements et de convulsions induits par le sevrage à l'alcool (5).

D'autres études ont été réalisées sur des rats alcoolo-préférants. Elles ont montré tout d'abord que l'administration IP de baclofène, aux doses de 1 à 3 mg/kg, prévient l'acquisition de comportements de consommation d'alcool de manière dose-dépendante, lors d'une première exposition à l'alcool. Ces rats alcoolo-préférants naïfs montraient une préférence à la consommation d'eau (45). A la dose de 3 mg/kg, ces rats n'avaient aucune appétence pour l'alcool. De plus, l'administration IP de baclofène aux doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg, entraînait une réduction dose-dépendante de la consommation d'alcool chez des rats ayant une forte consommation d'alcool (5). De même chez la souris, une micro-injection de baclofène (0,01 et 0,02 µg) dans l'aire tegmentale ventrale permettait de réduire significativement la consommation compulsive d'alcool (46). Enfin, le baclofène, aux doses de 0,5 à 4 mg/kg, réduisait voire supprimait le comportement d'auto-administration d'alcool caractérisé par le nombre d'appuis sur un levier (47). Ces études ont démontré une efficacité particulière du baclofène chez les rats consommant de grandes quantités d'alcool.

Des modèles de rechute ont également été développés dans quelques études chez le rat alcoolo-préférant. Un premier modèle consistait en la mesure de l'effet de privation d'alcool.

Cet effet est défini comme l'augmentation transitoire de la consommation d'alcool survenant après une période de sevrage à l'alcool. L'administration IP de baclofène aux doses de 1, 1,7 et 3 mg/kg chez des rats sevrés pendant sept jours supprimait totalement l'augmentation de la consommation d'alcool pendant les premières heures post-injection (48). Un deuxième modèle a étudié la rechute à l'aide d'un levier d'auto-administration d'alcool remis en place après une phase de sevrage de sept jours. L'administration IP de 3 mg/kg de baclofène réduisait fortement le nombre d'appuis sur le levier. Ainsi ces études montrent que le baclofène limite la reprise de la consommation d'alcool après le sevrage (49).

### 3.2. Les études cliniques

Les différentes études cliniques menées ces dernières années ont confirmé l'efficacité du baclofène dans la diminution de la consommation d'alcool, la prévention de la rechute et la diminution du syndrome du sevrage.

#### *Les études évaluant l'abstinence, la consommation d'alcool et le craving*

Quelques études, portant sur un faible nombre de patients, ont évalué l'effet du baclofène à court terme à la dose de 30 mg par jour. Deux essais ouverts non comparatifs ont été réalisés sur une dizaine de patients alcoolo-dépendants. Le premier a indiqué que huit patients sur dix demeuraient abstinents à un mois de traitement (50). Le deuxième a rapporté une réduction du nombre de verres consommés par jour avec une diminution de l'anxiété et du craving (51). De plus, trois études contrôlées randomisées en double aveugle versus placebo ont porté sur quelques dizaines de patients alcoolo-dépendants. Les deux premières ont conclu que 70 % des patients traités par baclofène étaient abstinents à un mois contre 20 à 30 % dans le groupe placebo, avec une diminution du craving dans les deux groupes (52,53). La troisième étude, réalisée sur 3 mois, n'a cependant observé aucune différence entre les deux groupes sur le pourcentage de jours d'abstinence, le pourcentage de jours de forte consommation, le délai de rechute et le craving. Toutefois, l'anxiété des patients traités par baclofène était diminuée (54).

Par ailleurs, deux autres essais ouverts non comparatifs ont été effectués pendant 1 à 2 ans sur une centaine de patients chacun, à des doses plus importantes allant de 30 à 330 mg par jour (moyenne d'environ 140 mg/j).

Les résultats pour la première étude montraient que 80 % des patients étaient abstinents ou avaient une consommation inférieure aux seuils de risque au bout d'un an **(55)**. Pour la seconde, 53 % des patients étaient abstinents à 6 mois de traitement **(56)**. Pour les deux études, 92 % des patients ont déclaré une diminution de leur craving. De plus, une corrélation positive a été observée entre la quantité d'alcool consommé avant l'initiation du traitement et la dose maximale de baclofène nécessaire.

Enfin, l'étude **BACLAD** (*Baclofen for the treatment of Alcohol Dependence*), un essai contrôlé randomisé en double aveugle versus placebo, a été réalisée sur 56 patients alcoolo-dépendants. Les doses de baclofène étaient comprises entre 30 et 270 mg par jour avec une moyenne de 180 mg par jour. Cette étude a montré que 68,2 % des patients sous baclofène ont présenté une abstinence continue pendant 3 mois contre 23,8 % patients dans le groupe placebo. Elle a également noté qu'il n'y avait pas d'efficacité supérieure chez les patients prenant de fortes doses de baclofène**(6)**.

#### ***Les études évaluant le syndrome de sevrage***

Quelques cas cliniques ont rapporté une diminution des signes du syndrome de sevrage alcoolique dont le delirium tremens chez des patients traités avec 30 mg de baclofène par jour **(57, 58)**. De plus, une étude contrôlée randomisée en simple aveugle a été réalisée sur 10 jours, comparant le traitement du syndrome de sevrage par baclofène (30 mg/j) ou par diazépam (0,5 à 0,75 mg/kg/j). Cette étude montre que le baclofène est aussi efficace que le diazépam bien que l'effet du baclofène semble moins marqué sur l'anxiété, les sueurs, les tremblements et l'agitation au cours des premières heures de traitement **(57)**.

#### ***Les études de phase III et IV évaluant la tolérance et l'efficacité du baclofène à fortes doses, autorisées par l'ANSM depuis la délivrance de la RTU***

L'étude **ALPADIR** était un essai contrôlé randomisé en double aveugle et multicentrique.

Elle a inclus 320 patients suivis pendant 30 semaines et répartis en deux groupes : un groupe baclofène, dans lequel la posologie cible était de 180 mg/j, et un groupe placebo. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à forte dose du baclofène dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants sevrés. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune différence significative du pourcentage de patients abstinents entre les deux groupes (baclofène : 11,9 % ; placebo : 10,5 %).

De plus, la réduction de la consommation d'alcool était fortement diminuée dans les deux groupes, notamment dans le groupe baclofène mais non significative (baclofène : 40,3 g/j ; placebo : 49,4 g/j). En revanche, le craving était diminué significativement dans le groupe baclofène au regard du groupe placebo. Les résultats de cette étude ne sont pas convaincants. Ils pourraient s'expliquer par la dose maximale de 180 mg/j, peut-être trop faible pour certains patients (59).

L'étude **BACLOVILLE** est également une étude contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo et multicentrique, portant sur 320 patients suivis pendant 18 mois. La posologie de baclofène était adaptée à chaque patient jusqu'à la dose maximale de 300 mg par jour. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients abstinents ou ayant une consommation à faible risque ou nulle selon les recommandations de l'OMS. Cette étude a ainsi conclu que 56,8 % sous baclofène avaient diminué leur consommation d'alcool jusqu'à un niveau à faible risque ou jusqu'à l'abstinence contre 36,5 % des patients dans le groupe placebo à l'issue du douzième mois (60).

Ces études cliniques sont encourageantes et suggèrent un effet favorable du baclofène dans l'alcoolodépendance, même si à ce jour, quelques études ont montré des résultats contradictoires. Le baclofène semble avoir un effet anti-craving et anxiolytique, permettant d'obtenir un état d'indifférence aux effets de l'alcool ainsi qu'une réduction des signes du sevrage. A l'avenir, il serait donc intéressant d'étudier les sources de variabilité de réponse au baclofène.

Enfin, une dernière étude, intitulée **BACLOREA** (étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo, multicentrique), est en cours depuis 2016. Elle vise à déterminer l'efficacité du baclofène dans la prévention de l'agitation des patients admis en réanimation ayant une forte consommation d'alcool (14 ou 7 unités d'alcool par semaine durant le mois avant l'hospitalisation, chez les patients âgés de 18 à 64 ans ou de plus de 65 ans respectivement). Les premiers résultats sont attendus en 2019 (61).

## **4. Les données de sécurité**

### 4.1 Toxicité pré-clinique

#### ***Par doses répétées***

Dans une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale, il a été observé une augmentation de la survenue de kystes ovariens et une légère augmentation dose dépendante du volume des glandes surrénales. La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue.

#### ***Reprotoxicité***

Des études chez l'animal ont montré que le baclofène administré par voie orale est tératogène. Des omphalocèles (hernies ventrales) ont en effet été observées chez le rat mais pas chez la souris ni le lapin.

#### ***Génotoxicité et cancérogenèse***

Le baclofène n'a pas montré de potentiel génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études *in vitro* et *in vivo*. Une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale a montré que le baclofène n'était pas cancérogène.

### 4.2 Effets indésirables

#### ***Les effets indésirables décrits dans le RCP dans le cadre de l'AMM***

Les effets indésirables (EI) peuvent survenir généralement en début de traitement ou lors de la progression posologique, notamment lorsqu'elle est trop rapide ou avec l'utilisation de doses trop élevées. Ils sont le plus souvent transitoires mais ils peuvent être atténués ou supprimés par une diminution de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement **(25)**.

Ils sont souvent plus sévères chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux, les patients ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.

Les effets indésirables sont présentés dans le **Tableau 3** par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes :

- très fréquent :  $\geq 1/10$ ,
- fréquent :  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ,
- peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ,

- rare :  $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ,
- très rare :  $< 1/10\ 000$ ,
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	sédation, somnolence surtout en début de traitement
Fréquent :	confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
Rare :	paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
Fréquence indéterminée :	abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	état euphorique, dépression, hallucinations
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent :	troubles de l'accommodation
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Rare :	hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale
<b>Affections cardiaques</b>	
Rare :	bradycardie
<b>Affections respiratoires</b>	
Fréquent :	dépression respiratoire
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	hypotension
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
Rare :	douleurs abdominales, anorexie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Rare :	fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	hyperhidrose, éruption cutanée
Fréquence indéterminée :	urticaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent :	aggravation d'une dysurie préexistante
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	asthénie
Très rare :	hypothermie dose dépendante
<b>Investigations</b>	
Fréquence indéterminée :	augmentation de la glycémie (voir rubrique 4.4)

**Tableau 3 : Effets indésirables du baclofène dans le cadre de l'AMM**

### ***Les effets indésirables décrits dans le cadre de la RTU***

De plus, l'ANSM dispose des données du suivi national de pharmacovigilance du baclofène lors de son utilisation à haute dose dans le traitement de la dépendance à l'alcool ainsi que de celles issues des essais cliniques (Tableau 4). A ce jour, l'incidence de ces effets ne peut être encore précisément définie. Néanmoins, il semble que les effets neuropsychiatriques soient les plus fréquemment rapportés (62).

<b>Effets indésirables</b>	
<b>Troubles neuropsychiatriques</b>	Sédation, paresthésies, acouphènes, céphalées, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, syndrome confusionnel, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, décompensation maniaque, trouble du sommeil, crises convulsives, syndrome de sevrage
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, anorexie, sécheresse buccale
<b>Troubles cutanés</b>	Erythème, urticaire, hyperhidrose
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>	Hypotonie, myalgie, crampe, contracture
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	Dysurie, pollakiurie, incontinence
<b>Troubles cardio-vasculaires</b>	Hypotension, bradycardie
<b>Troubles métaboliques</b>	Hypertriglycéridémie, diminution du poids
<b>Troubles respiratoires</b>	Syndrome d'apnée du sommeil, troubles pulmonaires
<b>Traumatismes</b>	Fractures, chutes, accidents de la voie publique

**Tableau 4 :** Effets indésirables du baclofène dans le cadre de la RTU

En parallèle du réseau de pharmacovigilance, les études cliniques ont également évalué la tolérance du baclofène à forte dose chez les patients alcoolo-dépendants, permettant de mieux définir le profil de sécurité du baclofène dans cette indication. Ces études cliniques rapportent qu'environ 80 % des patients auraient souffert d'au moins un EI au cours du traitement au baclofène. Ils apparaissent principalement pendant la phase de progression posologique. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, l'asthénie et l'insomnie, affectant deux tiers des patients.

Ces études ont également noté qu'environ 7 % des patients traités par baclofène ont interrompu leur traitement à cause des effets indésirables (59, 63).

De plus, une étude de pharmacovigilance intitulée **BACLOPHONE** a récemment été mise en place avec suivi téléphonique rapproché des patients traités par baclofène pour alcoolo-dépendance au cours de la première année de traitement. L'objectif principal de cette étude porte sur la mesure du risque d'arrêt du baclofène lié à la survenue d'effets indésirables en cours de traitement afin d'améliorer la prise en charge des patients alcoolo-dépendants. Elle vise aussi à décrire la nature et la fréquence des EI, ainsi que l'association de la survenue d'EI avec la consommation d'alcool et les traitements psychotropes associés (64). Les premiers résultats publiés le 15 octobre 2017 portent sur la première année d'inclusion, soit 104 patients, et ne retrouvent aucun problème majeur de sécurité tout en confirmant l'existence d'un effet dose. Au total, 205 EI différents ont été rapportés, principalement à type d'affections du système nerveux (29,7%); d'affections psychiatriques (16,6%) et de troubles généraux et du site d'administration (14,1%). 11 évènements indésirables graves ont été recensés, les intoxications médicamenteuses volontaires et tentatives de suicides constituant les situations les plus fréquentes. Mais seuls 3 cas sur onze avaient un score d'imputabilité  $\geq 5$  (imputabilité probable ou certaine) (E).

Les données de ce rapport doivent être interprétées avec prudence en raison du nombre encore limité de participant et d'une durée de suivi incomplète. Ces premières données montrent - toutefois que si pour certains types d'évènements indésirables (sédation, confusion), le niveau d'imputabilité du baclofène est élevé, pour d'autres (intoxications médicamenteuses, troubles de l'humeur, troubles du sommeil), l'imputabilité du baclofène est plus rare. Elles suggèrent également que certains EI imputables au baclofène surviennent en cas de prescriptions ou de prise du traitement ne respectant pas les recommandations officielles, notamment lorsque les variations de posologies sont trop rapides. Ce dernier point souligne la nécessité d'une bonne connaissance des modalités de prescription du traitement par les médecins prescripteurs et les patients et l'intérêt de renforcer la formation des prescripteurs et l'information des patients recevant ce traitement.

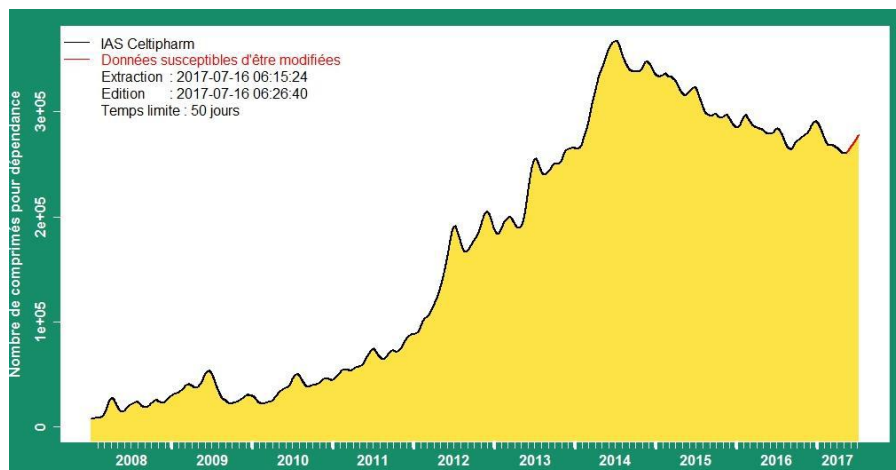


## 5. Les intoxications

### 5.1 Les données épidémiologiques

#### *Evolution du nombre de vente*

Depuis le début des années 2000, plusieurs études non cliniques et cliniques ont tenté de démontrer l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Néanmoins, c'est à partir de 2008 que la popularité du baclofène explose. En effet, le Dr Olivier Ameisen, cardiologue, publie son livre « Un dernier Verre » dans lequel il rapporte l'efficacité du baclofène à fortes doses (270 mg/j) dans la guérison de sa dépendance à l'alcool lors d'une « auto-expérimentation ». Cet ouvrage, qui touche un large public, a connu un franc succès et est à l'origine d'une forte médiatisation du baclofène dans cette indication. De plus, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) rend en 2012 un avis positif sur l'utilisation du baclofène et déclare que « si l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance n'est pas encore démontrée à ce jour, de nouvelles données observationnelles montrent des bénéfices cliniques chez certains patients » (64, 65). Depuis la surmédiatisation de ces études, les ventes de baclofène ont progressé de manière exponentielle (Figure 13) ainsi que le nombre de patients traités à forte dose notamment depuis 2010 (65).



**Figure 13 :** Evolution du nombre de comprimés de baclofène vendu pour la dépendance à l'alcool entre 2008 et 2017

## Evolution des cas d'intoxication

Toutefois, cette augmentation du nombre de vente et des doses utilisées ont été à l'origine d'une augmentation du nombre d'intoxications. En effet, un rapport du comité technique de toxicovigilance des centres antipoison a mis en évidence une augmentation des notifications des cas d'exposition au baclofène (65). Ces derniers résultent de mono-expositions au baclofène ou bien de poly-expositions en association avec d'autres médicaments. Ils sont accompagnés de symptômes dans la moitié des cas et environ 10 à 15 % de l'ensemble des cas d'exposition sont des cas sévères (Figure 14).

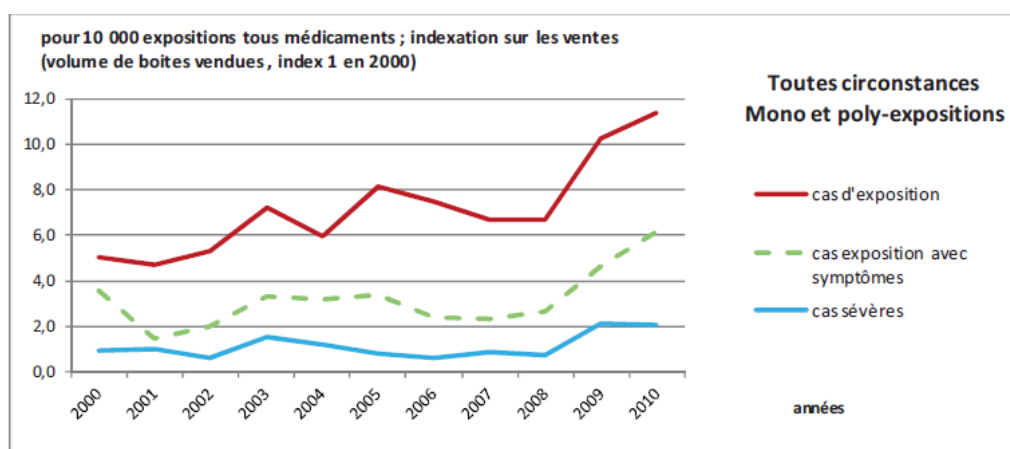


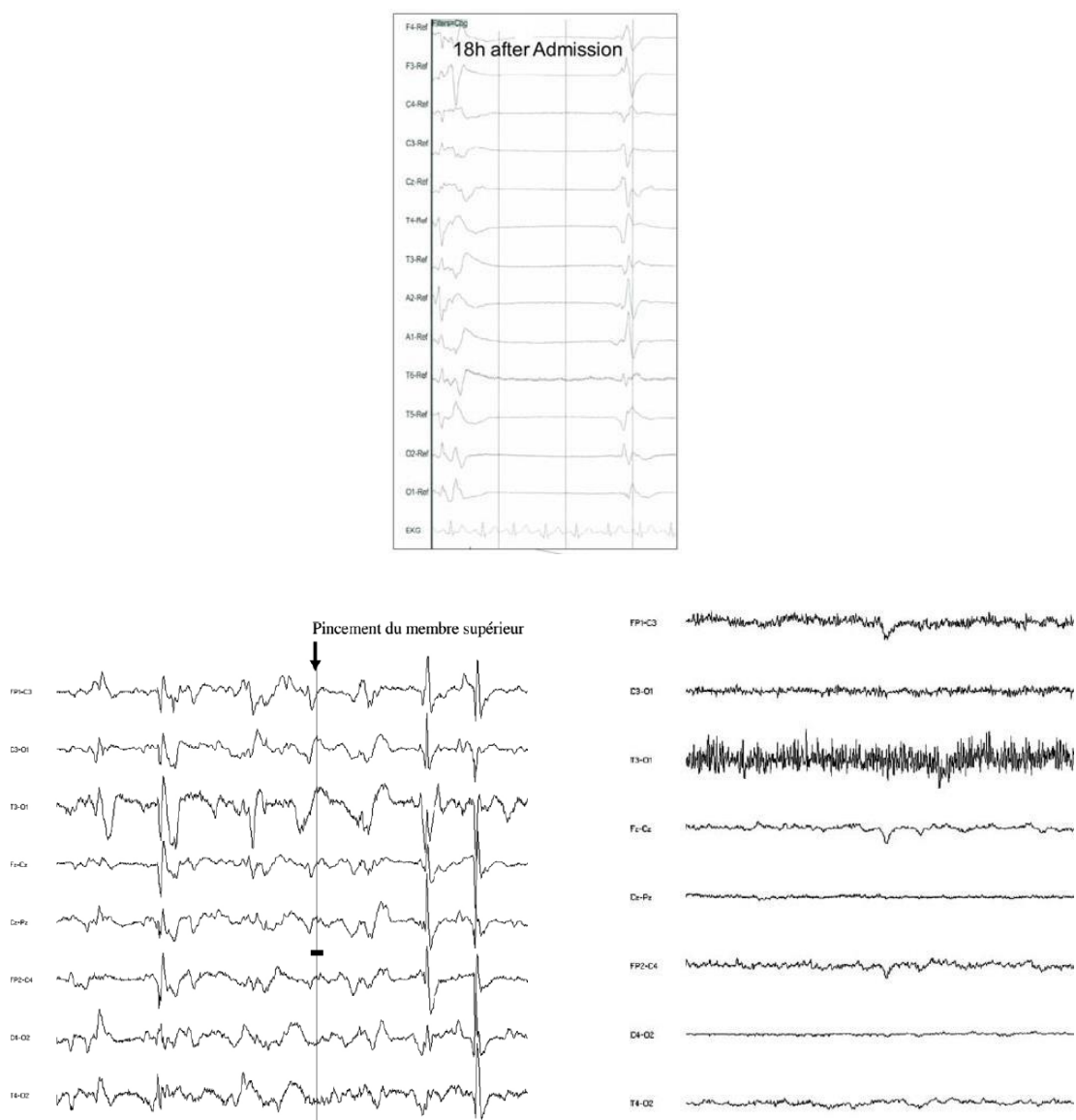
Figure 14 : Evolution des cas d'exposition au baclofène entre 2000 et 2010

### 5.2 Les symptômes du surdosage

#### Les signes cliniques et biologiques

Le surdosage au baclofène se manifeste par des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à un coma profond (Score de Glasgow : *Glasgow Coma Scale* = 3) rapidement après ingestion. Ce coma est accompagné d'une aréflexie pupillaire et ostéotendineuse ainsi que d'une hypotonie musculaire généralisée pouvant atteindre les muscles respiratoires. Aussi, d'autres manifestations d'origine centrale peuvent être observées, telles qu'une hypothermie, un myosis ou une mydriase, une dépression respiratoire avec une bradypnée associée à une hypoxémie sévère et des convulsions tonico-cloniques ou des myoclonies, (66, 67, 68).

L'électroencéphalographie (EEG) présente un tracé pathologique d'encéphalopathie avec des anomalies paroxystiques généralisées pseudopériodiques de courte durée et des ondes triphasiques, non réactif aux stimulations nociceptives (Figure 15b). L'EEG peut aussi dévoiler un état épileptique non convulsif avec des ondes multi-pics complexes lentes généralisées (69). De plus, un tracé suppressif appelé « *burst suppression* », témoignant d'un stade sévère, peut également être observé (Figure 15a) allant jusqu'à un tracé isoélectrique mimant un état de mort encéphalique (70). Cependant, le tracé se normalise spontanément en quelques jours avec un enrichissement progressif du rythme de fond (Figure 15c) (71).



**Figure 15 :** EEG illustrant : a. un tracé suppressif, b. des anomalies paroxystiques généralisées pseudopériodiques avec une absence de modification de l'activité électrique cérébrale aux stimulations douloureuses et c. une normalisation du tracé

Le tableau clinique s'accompagne de troubles hémodynamiques avec une hypo- ou une hypertension et d'une modification de la fréquence cardiaque (bradycardie ou tachycardie sinusale) (66, 67).

Le bilan sanguin (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique, rénale et métabolique) est quant à lui normal à l'exception d'une élévation de la créatine kinase traduisant une rhabdomyolyse (67, 69).

### 5.3 La prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique du baclofène. La prise en charge est exclusivement symptomatique et requiert un transfert immédiat en milieu hospitalier notamment en réanimation médicale. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif peuvent être envisagés seulement si la prise en charge du patient est précoce (< 2 h). L'hémodialyse peut être utile chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (72).

## 6. Le syndrome de sevrage

L'arrêt d'un traitement répété au baclofène peut induire un syndrome de sevrage, notamment si l'arrêt est brutal, et peut même être parfois léthal.

### 6.1 . Définition

Il s'agit de l'ensemble des symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la « dépendance » sous son acception psychopharmacologique plus limitée. (F)

L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendants de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. En règle générale, les caractéristiques d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de celles d'une intoxication aiguë.

### ***Critères diagnostiques pour la recherche CIM-10***

Le syndrome de sevrage peut faire partie du syndrome de dépendance, diagnostic qui doit également être évoqué.

Le diagnostic principal de syndrome de sevrage doit être réalisé quand celui-ci est à l'origine de la consultation ou de l'hospitalisation et quand il est assez sévère pour nécessiter un traitement médical.

Les symptômes physiques varient d'une substance à l'autre. La présence de symptômes psychologiques est courante ; il s'agit habituellement de symptômes anxieux ou dépressifs, ou de troubles du sommeil. Le sujet signale souvent un soulagement des symptômes quand il reprend la substance.

Les symptômes de sevrage peuvent être induits par un conditionnement à certains stimuli en l'absence d'une consommation récente de la substance.

Il est important d'écartier tout diagnostic différentiel. En effet, de nombreux symptômes du syndrome de sevrage peuvent être dus à d'autres affections psychiatriques, par exemple les états anxieux et les troubles dépressifs. De la même façon, le diagnostic de syndrome de sevrage ne doit pas se faire chez un sujet qui présente un tremblement dû à une autre affection.

### **6.2 Etudes précliniques**

Très peu d'études précliniques ont évalué l'apparition d'un sevrage à l'arrêt d'un traitement au baclofène et lorsque ceci a été fait, il s'agissait de traitements à faibles doses. Une première étude chez le rat a observé une forte augmentation de l'activité électrique à l'électromyogramme accompagnée d'une augmentation de la vitesse de flexion de la patte après arrêt du baclofène (73). Une deuxième, conduite dans notre laboratoire chez le rat a retrouvé un **syndrome de sevrage, maximal 5 jours** après arrêt du baclofène et disparaissant **dans les 12 jours** (74). Ce sevrage se caractérisait par un comportement **hyper-locomoteur non anxiogène**, sans convulsions cliniques, à l'inverse de ce qui était observé en clinique.

### 6.3 Etudes cliniques

Plusieurs études cliniques ont montré l'apparition d'un **sevrage** chez des patients traités au long cours par baclofène suite à **l'arrêt brutal** du traitement. Les principaux symptômes/signes observés étaient la survenue d'hallucinations, d'anxiété, d'agitation, de convulsions, d'insomnie ou d'hyperthermie (Tableau 5).

Symptômes	Fréquence (%)
Hallucinations	39,2
Anxiété	10,1
Agitation	7,6
Spasticité	7,6
Convulsions	5,1
Insomnie	3,7
Hyperthermie	2,5
Syndrome épileptique	2,5

**Tableau 5** : Principaux symptômes observés lors d'un sevrage au baclofène (75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83)

### 6.4 Traitement

Plusieurs approches thérapeutiques peuvent être envisagées afin de corriger le sevrage lié à l'arrêt d'un traitement prolongé au baclofène.

#### 6.4.1 DIAZEPAM

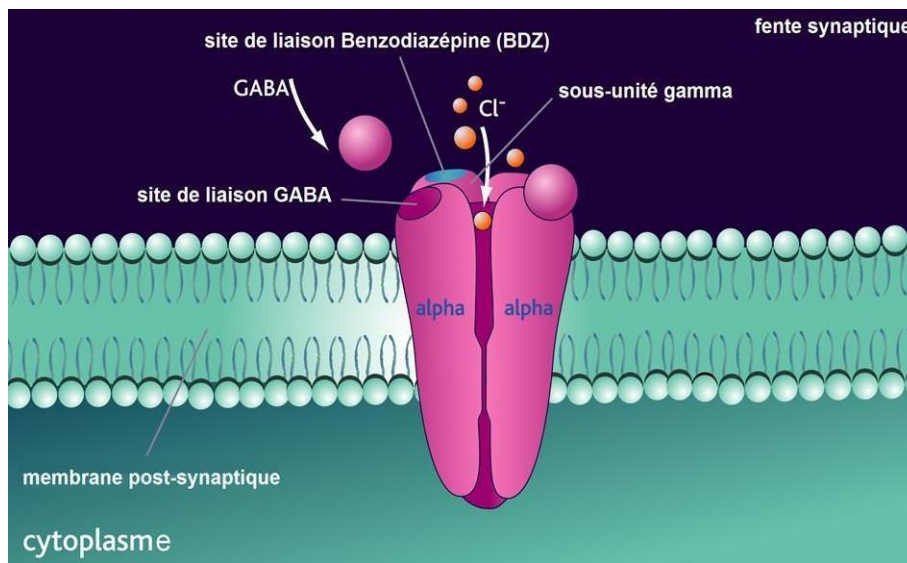
##### **INDICATION**

Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant et amnésiant.

Il est utilisé dans la prise en charge des anxiétés, crises d'angoisses, convulsions fébriles chez l'enfant, états de mal épileptique, sevrages alcooliques entre autre.

## **MECANISME D'ACTION**

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA » également appelés BZ1 et BZ2. Ce récepteur GABA<sub>A</sub> comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlores dont l'ouverture est contrôlée par le GABA. En se fixant sur ce site, les benzodiazépines facilitent l'action du GABA responsable de l'inhibition pré et post-synaptique par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlores (hyperpolarisation) (Figure 16).



**Figure 16 :** Mécanisme d'action des benzodiazépines

C'est de part son action sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> et son efficacité dans le traitement du sevrage alcoolique, qu'il est intéressant d'envisager l'utilisation du diazépam pour traiter le sevrage au baclofène.

## **CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES.**

Le diazépam est fortement liposoluble et largement distribué dans tout l'organisme. Les pics des concentrations maximales sont atteints entre 0,5 et 1,5 heure. Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et se lie fortement aux protéines plasmatiques.

Il est métabolisé dans le foie, pour produire plusieurs métabolites pharmacologiquement actifs (le métabolite principal est le desméthyldiazépam) qui sont glucuronoconjugués et éliminés via les urines essentiellement. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est comprise entre 32 et 47 heures.

## 6.4.2 GHB

### INDICATION

Le GHB est un métabolite endogène de GABA agissant comme neuromodulateur. A doses élevées, il induit une sédation, une anesthésie et favorise le sommeil. De ce fait, il est utilisé en tant qu'adjuvant anesthésique et également dans le traitement de narcolepsie avec cataplexie (123).

### MECANISME D'ACTION

Le GHB agit sur le même récepteur que le baclofène d'où son intérêt dans le traitement du sevrage au baclofène. Il possède par ailleurs son propre récepteur. Son mécanisme d'action précis n'est toujours pas connu. Un des mécanismes possible de la stimulation des récepteurs GABA<sub>B</sub> par le GHB passerait par la capture du GHB par le neurone GABA à partir du milieu extracellulaire, puis serait dégradé par la GHB-déshydrogénase (GHB-DH) en acide succinique semi-aldéhyde (SSA). Ce composé est soit oxydé en acide succinique pour alimenter le cycle de Krebs (acide succinique semi-aldéhyde déshydrogénase, SSADH), soit transaminé par la GABA transaminase (GABA-T) mitochondriale, pour produire un compartiment de GABA spécifique qui pourrait être utilisé pour la stimulation de R-GABA<sub>B</sub> (Figure 17).

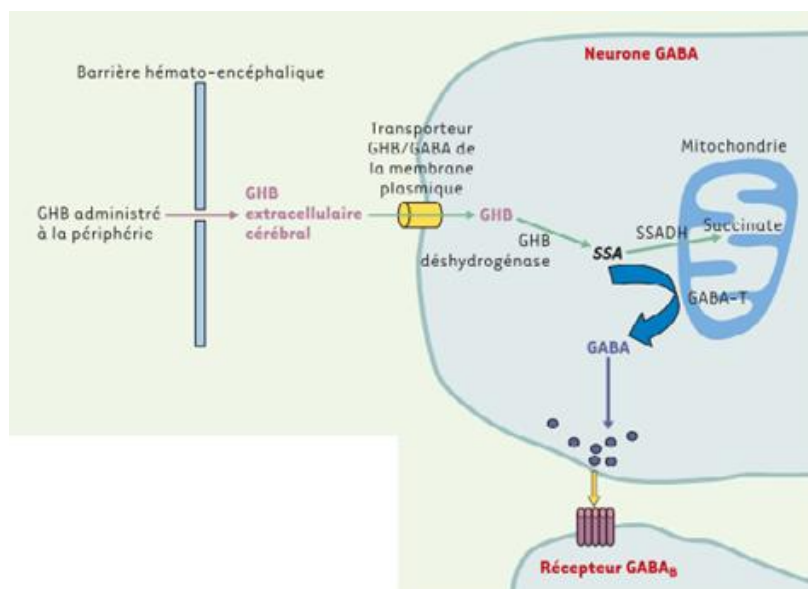


Figure 17 : Mécanisme possible de la stimulation des R-GABA<sub>B</sub> par le GHB.



### ***CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES.***

Après sa prise orale, le GHB est rapidement résorbé et les pics de concentration plasmatique sont atteints entre 25 et 45 minutes. Sa distribution dans l'organisme est rapide. Le GHB est métabolisé en succinate-semialdéhyde par la GHB-déshydrogénase qui, après oxydation en acide succinique est incorporé dans le cycle de Krebs avant de devenir du CO<sub>2</sub>. Le GHB est rapidement éliminé et sa demi-vie plasmatique est de 20 à 60 minutes, nécessitant une prise pluriquotidienne.

### **6.4.3 TOPIRAMATE**

#### ***INDICATIONS***

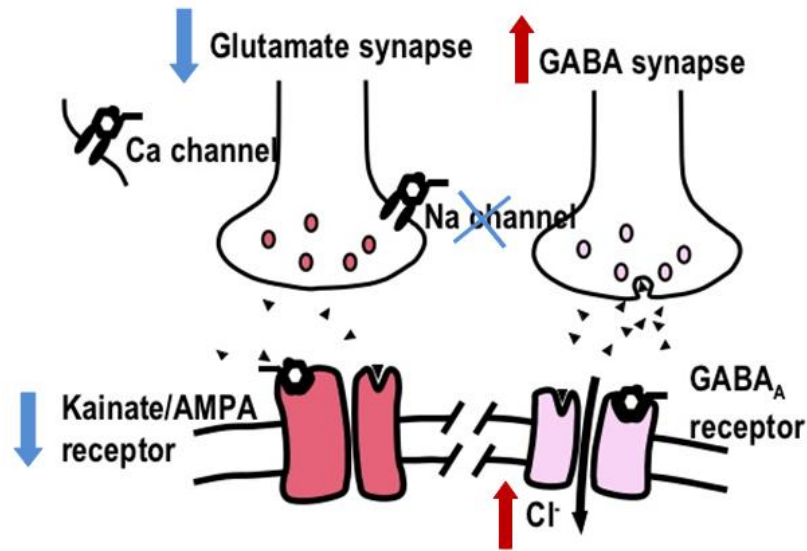
Le topiramate est un anti-épileptique de deuxième génération indiqué en monothérapie de deuxième intention ou en traitement adjuvant dans les épilepsies partielles et généralisées.

#### ***MECANISME D'ACTION***

Le mécanisme précis par lequel le topiramate exerce son effet anticonvulsivant et son effet prophylactique sur la migraine n'est pas connu. Son efficacité antiépileptique relèverait de trois propriétés principales (Figure 18) :

- Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants permettant de stabiliser les membranes neuronales hyperexcitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques.
- Blocage de l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de types kaïnate/AMPA
- Potentialisation de l'action du GABA passant par une augmentation de la fréquence d'activation du récepteur GABA<sub>A</sub> par le GABA et par une augmentation de l'influx de chlore dans les cellules conduisant à une hyperpolarisation cellulaire et donc une diminution de l'excitabilité neuronale.

Par ailleurs, c'est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique mais cette propriété ne semble pas être majeure dans son efficacité antiépileptique.



**Figure 18 :** Les différents niveaux d'action du topiramate

***CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES.***

Le topiramate est rapidement et bien absorbé ; le T<sub>max</sub> est compris entre 2 et 3 heures. Il est caractérisé par l'absence de liaisons aux protéines plasmatiques, l'absence de métabolites ayant une activité cliniquement significative. Chez l'homme sa principale voie d'élimination sous forme inchangé est rénale. Le topiramate présente une demi-vie d'élimination relativement longue (environ 21 heures).

## PARTIE II : Etude pré-clinique chez le rat

## **I. Objectifs**

Depuis la surmédiation et le nombre de vente exponentielle de baclofène, plusieurs études cliniques ont montré l'apparition d'un syndrome de sevrage suite à l'arrêt brutal d'un traitement répété au baclofène qui se traduisait le plus fréquemment au travers d'hallucinations, d'anxiété, d'agitation et de convulsions. Quelques études précliniques ont également évalué l'apparition d'un sevrage après l'arrêt d'un traitement à faibles doses de baclofène.

Ces observations ont été en partie confirmées par une étude réalisée au sein de notre laboratoire sur un modèle de rats Sprague-Dawley prétraités de façon répétée et à doses croissantes par le baclofène pendant 15 jours. Cependant, cette étude retrouvait des résultats contradictoires aux études cliniques, avec notamment un sevrage apparaissant comme non anxiogène à l'inverse de ce qu'il était observé en clinique.

Ainsi, les objectifs de ce travail expérimental basé sur le modèle préalablement mis au point, étaient de :

- 1) Mieux caractériser le syndrome de sevrage d'un point de vue neurocomportemental ;
- 2) Étudier la réversion des signes de sevrage par différentes approches thérapeutiques : topiramate,  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB), diazépam en comparaison à la réintroduction de baclofène.

## II. Matériels et méthodes

Toutes les expériences ont été réalisées selon les directives éthiques établies par les instituts nationaux de la santé et les ministères français de l'enseignement supérieur et de la recherche et de l'agriculture. Le protocole qui suit a reçu l'aval du comité d'éthique de l'Université Paris-Descartes ainsi que l'autorisation ministérielle (N°-APAFIS#5285-2017031714499381v2).

### 1. Animaux

Ce travail expérimental a été conduit sur des rats Sprague-Dawley (Janvier-labs, France) mâles âgés de 7-8 semaines et pesant entre 175 - 200g au début de l'expérimentation. Ils étaient maintenus dans des conditions constantes de température (20-21°C) et soumis à un cycle de lumière/obscurité (12h/12h) avec nourriture et eau *ad libitum*. Les animaux ont bénéficié de 7 jours d'acclimatation dans l'animalerie avant le début de toute expérimentation.

### 2. Matériel expérimental

- **Baclofène** poudre (Sigma-Aldrich, France)
  - Doses : **5 - 7,5 - 10 - 12,5 - 15 mg/kg**
  - Dilution : **2,5 mg/mL** dans du NaCl 0,9%
  - Voie d'administration : intrapéritonéal (**IP**)
- **Topiramate** comprimés de 100 mg (Mylan, France)
  - Dose : **20 mg/kg**
  - Dilution : **10 mg/mL** dans du NaCl 0,9%
  - Voie d'administration : **IP**
- **Diazépam** poudre (Sigma-Aldrich, France)
  - Dose : **1mg/kg**
  - Dilution : **1mg/mL** dans du Tween 4%
  - Voie d'administration : **IP**
- **GHB** ampoules 200mg/mL (Serb, France)
  - Dose : **500 mg/kg**
  - Voie d'administration : **IP**

- **Xylazine** (Rompun) (Bayer, France)
  - Dose : **10 mg/kg**
  - Dilution : **20 mg/mL**
  - Voie d'administration : **IP**
- **Kétamine** (Clorkétam 1000) (Vétoquinol, France)
  - Dose : **70 mg/kg**
  - Dilution : **50 mg/mL**
  - Voie d'administration : **IP**
- **Chlorure de sodium** 0,9% (Aguettant, France)
- **Tween** à 20% (Sigma-Aldrich, France) : dilué à 10% dans du NaCl 0,9%
- **Pentobarbital sodique** (Thiopental) (Sanofi, France)
  - Dose : **50mg/kg**
  - Dilution : **50mg/mL**
  - Voie d'administration : **IP**

### 3. **Méthodes expérimentales**

#### 3.1. Anesthésie et euthanasie des animaux

Avant chaque chirurgie, les rats étaient anesthésiés par un mélange kétamine/xylazine injecté en IP. Ils étaient alors placés sur un tapis chauffant pour éviter toute hypothermie. La profondeur de l'anesthésie était jugée par l'immobilité complète de l'animal, l'apparition d'un coma profond et l'absence de réponse à une légère stimulation douloureuse de la patte et de la queue. A la fin de chaque expérience, l'animal était euthanasié par injection IP d'une dose létale de pentobarbital sodique.

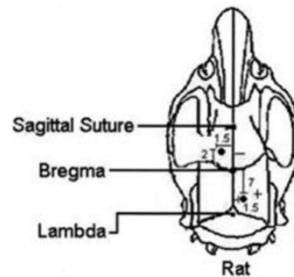
#### 3.2. Chirurgies

- ***Implantation des sondes d'électroencéphalographie (EEG)***

Cette étape s'effectuait au 8<sup>e</sup> jour de l'étude. Après anesthésie, deux électrodes EEG TA11CTA-F40 (DSI, Pays-Bas) étaient implantées dans le crâne de l'animal : l'électrode négative était placée 2 mm antérieurement et 1,5 mm latéralement au bregma (point qui relie la suture coronale à la suture sagittale du crâne) et l'électrode positive à 7 mm postérieurement et 1,5 mm latéralement au bregma, du côté controlatéral (**Figure 19**).

Les électrodes étaient fixées à l'aide de vis et de colle chirurgicale (Vetbond, France). L'émetteur, relié aux électrodes était alors tunnelisé en sous-cutané au niveau dorsal.

A la fin de la chirurgie, le rat opéré était placé en cage individuelle pour récupération totale.



**Figure 19** : Site d'implantation des deux électrodes pour l'EEG

### 3.3. Recueil des données

Au cours de chaque protocole, le suivi clinique des rats, incluant leur poids, l'apport en eau et en alimentation, était réalisé

### 3.4. Electroencéphalographie

- **Enregistrement du signal EEG**

Le jour de l'expérience, le rat vigile était placé sur une plateforme de télémétrie dans une cage d'hébergement avec accès à la nourriture et l'eau *ad libitum*. Le signal EEG du rat était enregistré en continu à l'aide du logiciel Dataquest Acquisition (DSI, Pays-Bas) pendant :

- 1 heure tous les jours pendant 10 jours dans le cadre de la caractérisation du sevrage ;
- 1 heure avant et après la réversion du sevrage (injection IP du traitement), sur 3 jours.

- **Analyse du signal EEG**

L'analyse des tracés était réalisée à l'aide du logiciel Dataquest Analysis (DSI, Pays-Bas) en collaboration avec le Dr. Isabelle Malissin, neurologue à l'Hôpital Lariboisière. L'analyse était effectuée sur les périodes définies ci-dessus, en aveugle des traitements administrés.

La fréquence et l'amplitude des activités électriques cérébrales étaient déterminées visuellement.

Cinq rythmes cérébraux étaient distingués selon leur bande de fréquence : Delta (1 à 3 Hz), thêta (4 à 7 Hz), alpha (8 à 13 Hz), bêta (14 à 31 Hz) et gamma (32 à 50 Hz). L'activité électrique cérébrale spontanée a été caractérisée par les modifications du tracé en comparaison au tracé de référence.

Le sommeil des rats a été classé en 5 catégories (Tableau 6).

- **Stade W** (*Wakefulness*) : veille ou éveil
  - **Stade N1** : sommeil lent léger
  - **Stade N2** : sommeil lent léger
  - **Stade N3** : sommeil lent profond
- } **NREM** (*Non Rapid Eye Movement*)
- **Stade REM** (*Rapid Eye Movement ou mouvement oculaire rapide*): sommeil paradoxal

Stades de sommeil	Caractéristiques des tracés
<b>Stade W</b>	>50% de l'activité électrique de fond appartient à la bande alpha
<b>Stade N1</b>	Ondes de fréquences mixtes de faible amplitude >50 % de l'époque ou ondes thêta sur un rythme de fond d'ondes alpha (<1 Hz au minimum de la fréquence d'éveil)
<b>Stade N2</b>	Ondes thêta entrecoupées de complexes K et de fuseaux (11-16 Hz) de plus de 0,5 s et ondes delta < 20% de l'époque
<b>Stade N3</b>	Ondes delta (0,5-2 Hz) avec une amplitude > 75 µV pic-à-pic et ≥ 20% de l'époque
<b>Stade REM</b>	Ondes de fréquences mixtes de faible amplitude : ondes thêta en dents de scie, ondes alpha (souvent < 1-2 Hz de la fréquence d'éveil)

**Tableau 6** : Classification du sommeil (repris de: 84)

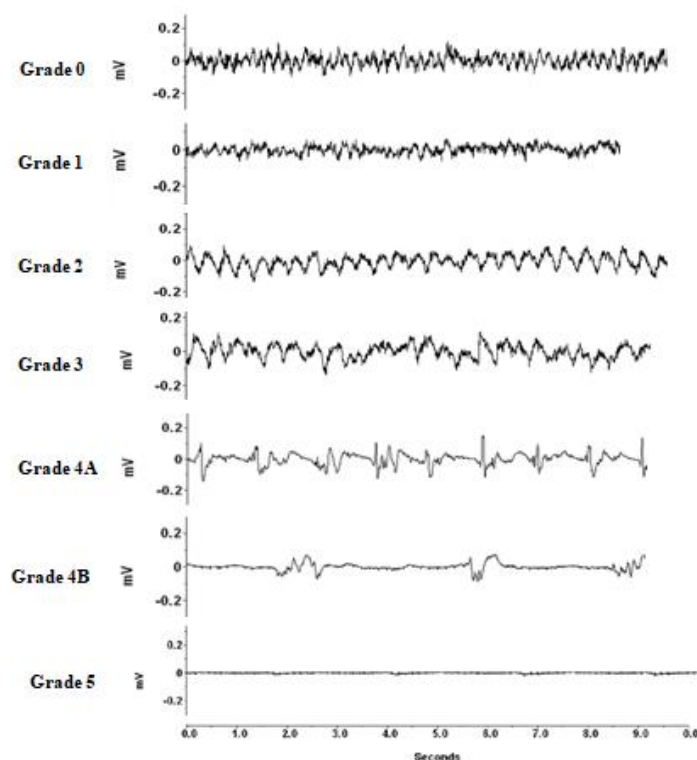
Lorsque plusieurs stades de sommeil étaient présents lors de l'analyse du tracé, le stade représentant la majorité du tracé sur l'intervalle de temps donné était retenu. L'encéphalopathie était cotée selon la classification MARKAND en 5 grades (Tableau 7 ; Figure 20).



La cotation de l'encéphalopathie fait référence à la veille. Si la veille et le sommeil coexistent pendant une période de pointage, seule la phase de veille est prise en compte.

Grades	Caractéristiques
0	Veille physiologique
1	Alpha prédominant, mais irrégulier, fluctuant, associé à des fréquences thêta
2	Thêta prédominant, bien réactif, pouvant être associé à des bouffés thêta ou delta et ondes triphasiques possibles
3	Delta d'aspect polymorphe prédominant, continu, éventuellement associé à des fréquences plus rapides, réactif et ondes triphasiques
4	Delta monomorphe à 1 - 2 Hz, non réactif, continu (4a) ou discontinu (4b)
5	Tracé isoélectrique

**Tableau 7** : Classification des encéphalopathies de MARKAND (85).

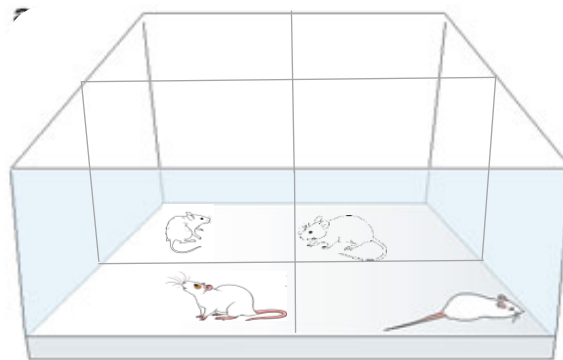


**Figure 20** - Tracés EEG illustrant la classification MARKAND des encéphalopathies : **Grade 0**. Tracé de veille sans anomalie ; **Grade1**. Tracé de veille avec anomalies (veille calme dans la bande alpha, veille active dans la bande bêta, ralentissements thêta) ; **Grade 2**. Tracé de veille dans la bande thêta ; **Grade 3**. Tracé de veille dans la bande delta ; **Grade 4A**. Tracé dans la bande delta non réactif continu ou GPEDs ; **Grade 4B**. Burst suppression (tracé dans la bande delta non réactif discontinu) ; **Grade 5**. Tracé isoélectrique

### 3.5. Tests comportementaux

- **Mesure de l'activité locomotrice**

**Appareillage** : L'activité locomotrice était mesurée au moyen d'une chambre de locomotion carrée en plexiglas divisée en quatre zones de mêmes dimensions (50cm x 50cm x 35cm). Deux lumières blanches réparties de manière uniforme éclairaient le dispositif ( $\leq 10$  lux). La chambre de locomotion était équipée d'un sol infrarouge relié à une mini-caméra vidéo infrarouge et à un ordinateur disposant d'un logiciel de vidéosurveillance automatisée (View Point, Vidéotrack, France) pour mesurer les mouvements horizontaux et la distance totale parcourue par ces rats et leur durée d'inactivité (Figure 21).

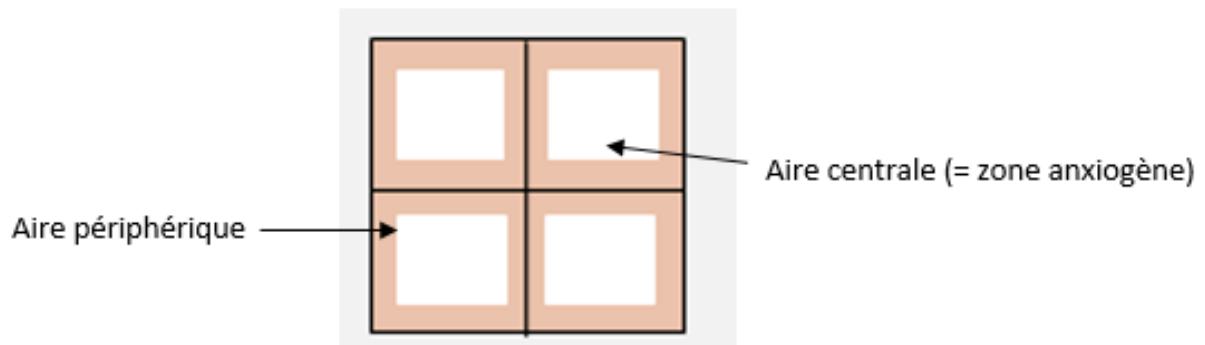


**Figure 21** : Chambre de locomotion accueillant quatre rats séparément

**Expérimentation** : Ce test était réalisé au 5<sup>e</sup> jour du sevrage. Le jour de l'expérience, quatre rats étaient placés simultanément dans la chambre de locomotion (un rat par zone) et l'enregistrement vidéo était démarré. Basées sur cet enregistrement, la distance totale parcourue par les rats en centimètres et leur durée d'inactivité en secondes étaient calculées pendant 20 min.

- **Mesure de l'anxiété (Open-fiel en condition anxiogène)**

**Appareillage** : L'anxiété était mesurée au moyen de la chambre de locomotion comme précédemment décrite, avec la délimitation pour chacune des 4 zones d'une aire centrale (26 x 26cm) et d'une aire périphérique dans le logiciel ViewPoint. Une luminosité intensifiée ( $\geq 180-200$  lux) était projetée sur la zone centrale, alors définie comme zone anxiogène (Figure 22).



**Figure 22** : Open-field en condition anxiogène

**Expérimentation** : Ce test était réalisé au 6<sup>e</sup> jour du sevrage. Le jour de l'expérience, 4 rats étaient placés simultanément dans la chambre de locomotion (un rat par zone) et l'enregistrement vidéo était démarré. Basés sur cet enregistrement, le pourcentage d'entrées, la distance parcourue et le temps passé dans l'aire centrale de la chambre de locomotion étaient calculés pendant 5 min comme précédemment (86). Aucune session d'habituation n'était effectuée pour maintenir l'effet de nouveauté.

- **Mesure de la mémoire** (Test de Dellu)

**Appareillage** : La mémoire de reconnaissance spatiale était mesurée au moyen d'un labyrinthe en Y constitué de plastique noir formant 3 bras de mêmes dimensions (40 x 15 x 35 cm) séparés par des angles de 120°. Une lumière blanche éclairait le dispositif (luminosité = 50 ± 10 lux) et était répartie de façon uniforme pour que les animaux puissent se mouvoir en toute quiétude sans anxiété. Un système de vidéosurveillance ViewPoint permettait à l'expérimentateur positionné dans une pièce extérieure, le décompte du nombre d'entrées et du temps passé dans les 3 bras du labyrinthe en Y ainsi que le recueil de la séquence de bras visités (Figure 23).



**Figure 23** : Labyrinthe en Y

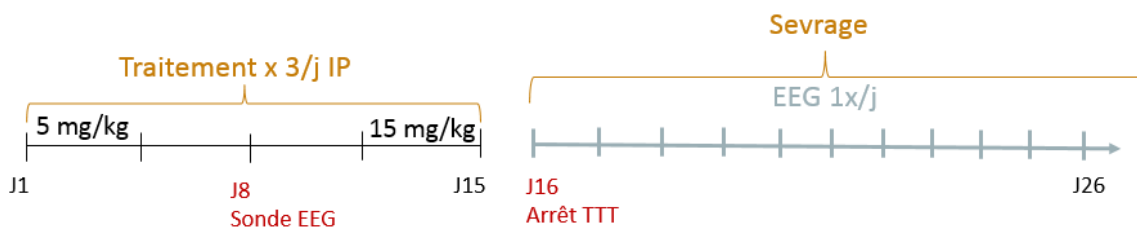
**Expérimentation** : Ce test était réalisé au 5<sup>e</sup> jour du sevrage. Le jour de l'expérience, les rats étaient placés dans un des bras du labyrinthe en Y (bras de départ), leur tête pointant à l'opposé du centre du labyrinthe, et autorisés à explorer pendant 5 min les 2 bras ouverts, le 3<sup>e</sup> étant fermé par une porte : c'est la phase d'acquisition de la mémoire. Les rats étaient alors remis dans leur cage pendant 20 min: c'est la phase de consolidation de la mémoire. Enfin, les rats étaient placés une nouvelle fois dans le bras de départ avec, cette fois-ci, libre accès aux 3 bras pendant 5 min: c'est la phase de rappel de la mémoire. Basés sur ces observations, le pourcentage d'entrée et de temps passé dans le bras nouvellement ouvert étaient calculés. Une entrée dans un bras était comptabilisée lorsque les 4 pattes du rat se trouvaient à l'intérieur.

### 3.6. Protocoles expérimentaux

- **Caractérisation du sevrage au baclofène**

Le sevrage était caractérisé à l'aide de tests comportementaux et d'une étude EEG dans un modèle de traitement chronique : les rats recevaient des injections IP de baclofène, 3 fois par jour pendant 15 j à des doses croissantes tous les 3 j, allant de 5 à 15 mg/kg. Le traitement était ensuite arrêté au 16<sup>e</sup> jour, induisant ainsi le sevrage, comme démontré par notre équipe (74). Les groupes de rats étudiés étaient les suivants (Figure 24 et 25) :

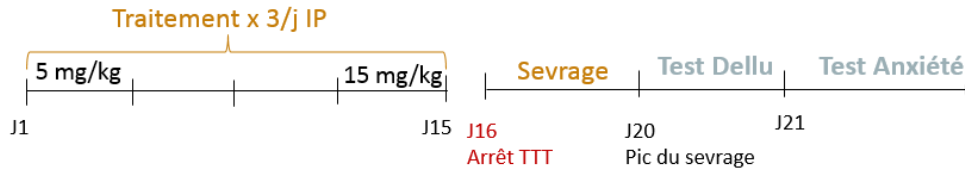
**Etude EEG** : Rats prétraités au baclofène pendant 15 jours (N = 8 rats)



**Figure 24** : Schéma expérimental pour l'étude EEG du sevrage

**Etude comportementale** :

- Groupe baclofène : rats prétraités au baclofène pendant 15 jours (N = 10 rats)
- Groupe NaCl: rats prétraités par NaCl 0,9% pendant 15 jours (N = 10 rats)



**Figure 25** : Schéma expérimental pour l'étude comportementale du sevrage

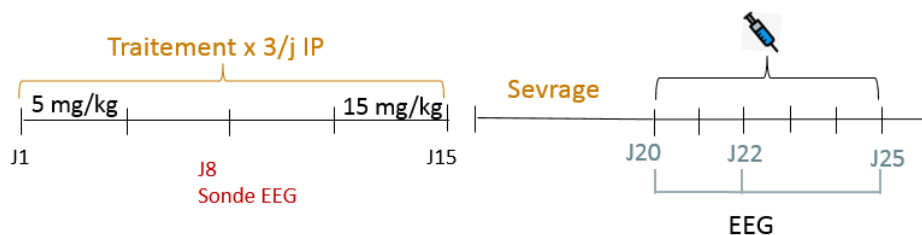
- **Réversion du sevrage au baclofène**

La réversion du sevrage a été étudiée à l'aide de tests comportementaux et de l'EEG. Différentes molécules utilisées en pratique clinique pour traiter le sevrage et connues pour moduler la transmission GABAergique ont été testées (29, 87, 88). Nous souhaitons comparer les effets du topiramate, du diazépam et du GHB, à ceux de la réintroduction du baclofène (témoins positif) et au solvant (témoins négatif). Les molécules étaient utilisées aux doses « pharmacologiques hautes » et avec les schémas d'administration retrouvés dans la littérature chez le rat :

- Baclofène 7,5 mg/kg, IP (74)
- Topiramate 20 mg/kg, IP (89)
- Diazépam 1 mg/kg, IP (44)
- GHB 500 mg/kg, IP (49)

Les rats recevaient le même prétraitement au baclofène que précédemment: 3 injections par jours pendant 15 jours à doses croissantes tous les 3 jours. Le traitement était arrêté au 16<sup>e</sup> jour pour induire un sevrage. Les groupes de rats étudiés sont les suivants (Figures 26 et 27):

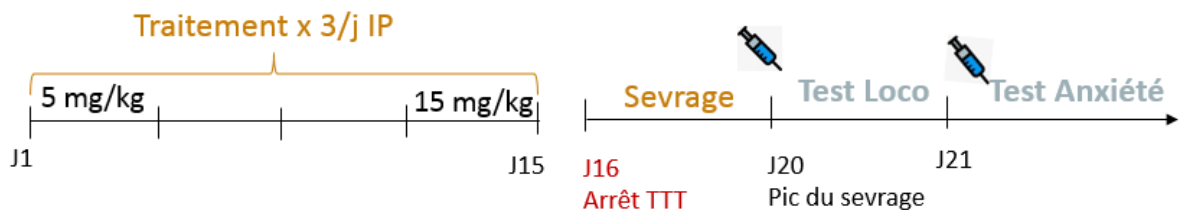
**Etude EEG** : rats prétraités par baclofène puis recevant quotidiennement l'une des molécules testées à partir de J20 (soit à J5, au pic de sevrage) et jusqu'à J25 de l'étude (N= 4/molécule).



**Figure 26** : Schéma expérimental pour l'étude EEG de la réversion du sevrage

### **Etude comportementale :**

- Groupe Baclo – Baclo (N = 10) : Rats prétraités par le baclofène, recevant du baclofène 20 min avant les tests comportementaux (J20 = test de locomotion ; J21 = test de l'anxiété).
- Groupe Baclo – GHB (N = 10) : Rats prétraités par le baclofène, recevant du GHB 20 min avant les tests comportementaux.
- Groupe Baclo – DZP (N = 10) : Rats prétraités par le baclofène, recevant du diazépam (DZP) 20 min avant les tests comportementaux.
- Groupe Baclo – Topi (N = 10) : Rats prétraités par le baclofène, recevant du topiramate (Topi) 20 min avant les tests comportementaux.
- Groupe Baclo – NaCl (N = 10) : Rats prétraités par le baclofène, recevant du NaCl 0,9% 20 min avant les tests comportementaux.
- Groupe NaCl – NaCl (N = 10) : Rats prétraités par NaCl 0,9%, recevant du NaCl 0,9% 20 min avant les tests comportementaux.



**Figure 27** : Schéma expérimental pour l'étude comportementale de la réversion du sevrage

### 3.7. Analyse statistique

Les rats ont été répartis de manière aléatoire dans les différents groupes (groupes de chaque étude constituée après tirage au sort) et les résultats exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (erreur standard de la moyenne).

Les comparaisons entre deux groupes ont été réalisées à l'aide de tests non paramétriques de Student (t-tests) et les comparaisons multiples intergroupes à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs.

L'analyse statistique a été conduite avec le logiciel GraphPadPrism (G). Le seuil de significativité a été fixé pour  $p < 0,05$ .

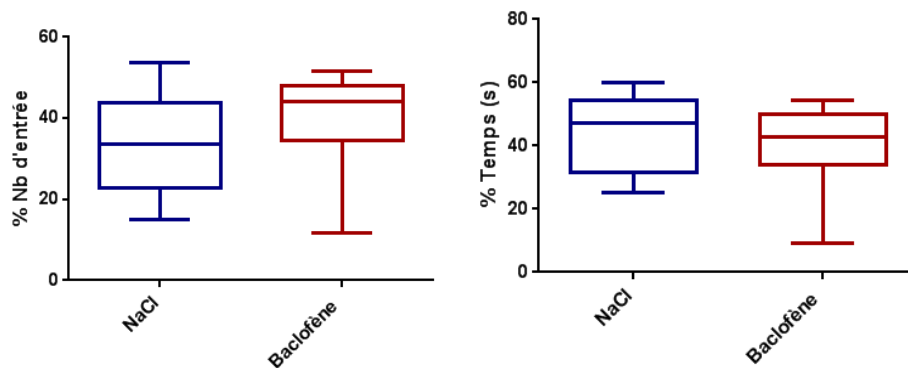
### III. Résultats

#### 1. Etude des effets du sevrage au baclofène

##### 1.1. Etude comportementale

- **Test de Deltu**

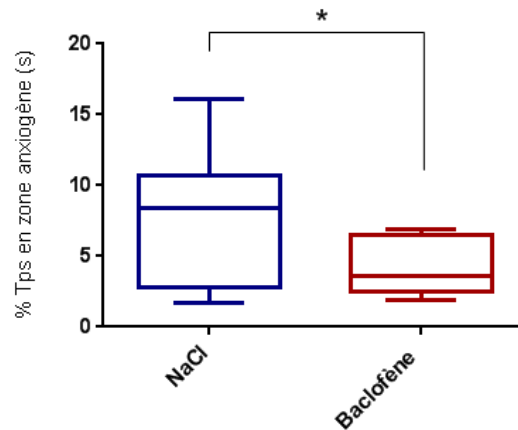
Aucune différence significative n'a été démontré au 5<sup>e</sup> jour du sevrage pour le nombre d'entrée, le temps passé et la distance parcourue dans le nouveau bras entre le groupe baclofène et le groupe NaCl (Figure 28).



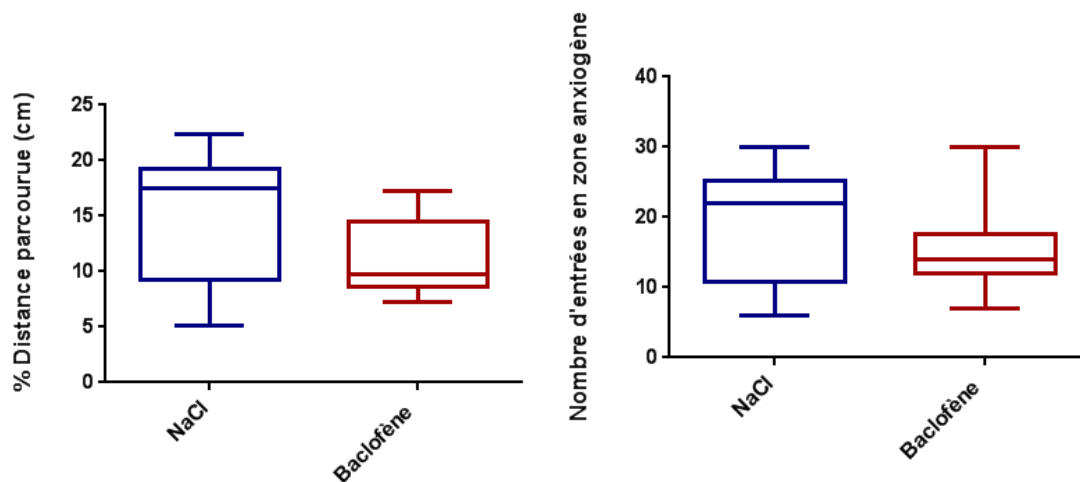
**Figure 28 :** Effet du sevrage au baclofène sur la mémoire. Les paramètres étudiés sont le nombre d'entrées et le temps passé dans le nouveau bras (N= 10/groupe ; moyenne  $\pm$  SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student.

- **Test de l'anxiété**

Cette étude a mis en évidence une diminution significative du temps passé dans la zone anxiogène (4,3 s pour le groupe baclofène versus 7,8 s pour le groupe NaCl,  $p < 0,05$ ) (Figure 29). En revanche aucune différence significative n'a été démontrée concernant le nombre d'entrées et la distance parcourue dans la zone anxiogène entre les deux groupes (Figure 30).



**Figure 29 :** Effets du sevrage au baclofène sur l'anxiété (N = 10/groupe ; moyenne  $\pm$  SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student. \*p <0,05



**Figure 30 :** Effets du sevrage au baclofène sur le nombre d'entrées et la distance parcourue dans la zone anxiogène (N= 10/groupe; moyenne  $\pm$  SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student.

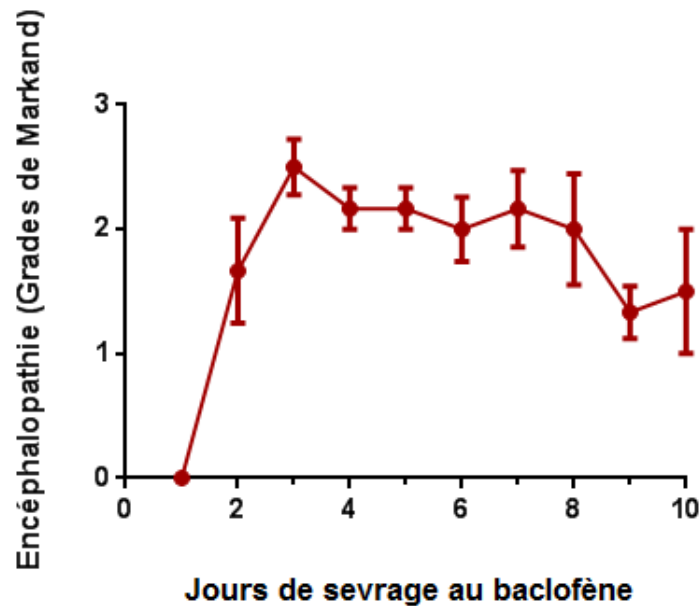
## 1.2. Etude EEG

Cette étude a permis de rassembler un ensemble de tracés EEG pour chaque rat, permettant d'identifier:

- **Un tracé de fond physiologique**, comportant deux états de veille:
  - état de veille calme caractérisé par un rythme dans la bande alpha à une fréquence de 8 Hz et une amplitude variable selon les rats (40 à 50, parfois 75  $\mu$ V) ;
  - état de veille active caractérisé par un rythme dans la bande bêta à une amplitude de 30/40  $\mu$ V.



Par ailleurs, il y avait présence d'une réactivité spontanée, constituée d'une alternance de ralentissements de somnolence (le plus souvent dans la bande thêta) et d'accélération témoignant des fluctuations du niveau de vigilance (variabilité en fréquence et en amplitude). Ce tracé de veille physiologique, assimilé à une absence d'encéphalopathie (coté « grade 0 ») était présent chez tous les rats au premier jour du sevrage (Figure 31).



**Figure 31** : Effet du sevrage au baclofène sur l'activité EEG (N= 6; moyenne  $\pm$  SEM).

- **Une encéphalopathie de sevrage.**

L'ensemble des rats présentait une encéphalopathie qui était retardée et prolongée. Elle apparaissait avec un délai de 24 h suivant l'initiation du sevrage et était toujours présente au 10<sup>e</sup> jour de l'étude (Figure 31). L'encéphalopathie évoluait de manière différente selon les rats. Elle pouvait être maximale d'emblée ou progressivement croissante sur les premiers jours puis en diminution. En moyenne, l'encéphalopathie atteignait son grade le plus élevé au 3<sup>e</sup> jour du sevrage. Pour la majorité des rats, l'intensité de la sévérité diminuait au fil des jours. A noter que deux rats sur six présentaient une encéphalopathie plus sévère en fin de période d'observation et seulement un rat sur six n'était plus encéphalopathe à J10. La cotation des encéphalopathies variait du grade 1 au grade 3 ; aucun grade 4 ni 5 n'a été enregistré. Enfin, pour chacun des rats, les encéphalopathies étaient variables en fréquence et amplitude, avec passage d'un grade à un autre témoignant d'une réactivité spontanée.

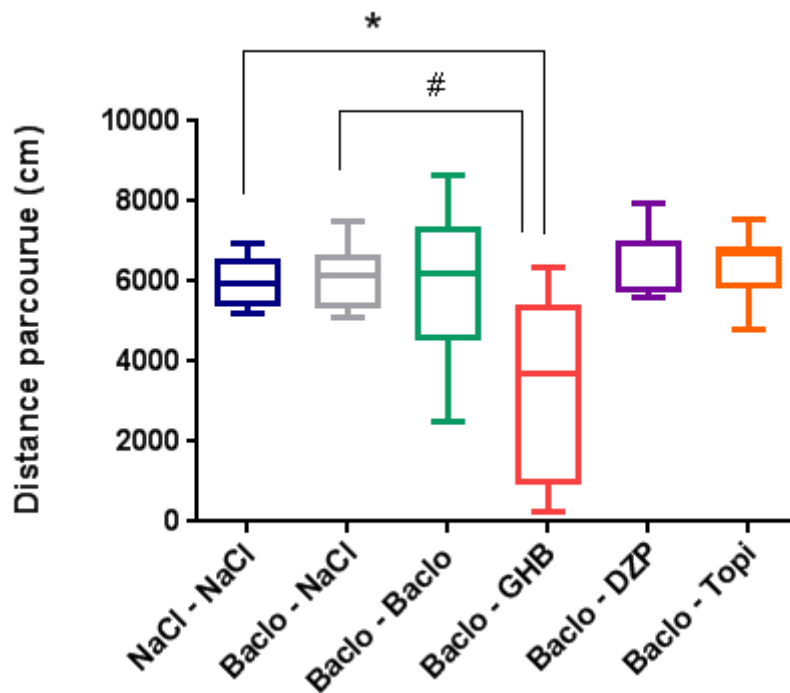
**Aucune convulsion** n'a été mise en évidence pour l'ensemble des rats. L'architecture du **sommeil était préservée** chez tous les rats, que ce soit en dehors ou pendant les phases d'encéphalopathie. Tous les stades du sommeil étaient représentés avec une majorité de N1 et N2 et un stade N3 présent en quantité moindre. Le stade N2 comportait des fuseaux de sommeil en quantité identique aux rats naïfs. A noter la présence d'hypersynchronies d'endormissement et d'éveil chez certains rats et une certaine variabilité traduit par un passage d'un stade du sommeil à l'autre.

## **2. Etude de la réversion du sevrage au baclofène.**

### 2.1. Etude comportementale

- **Test de locomotion**

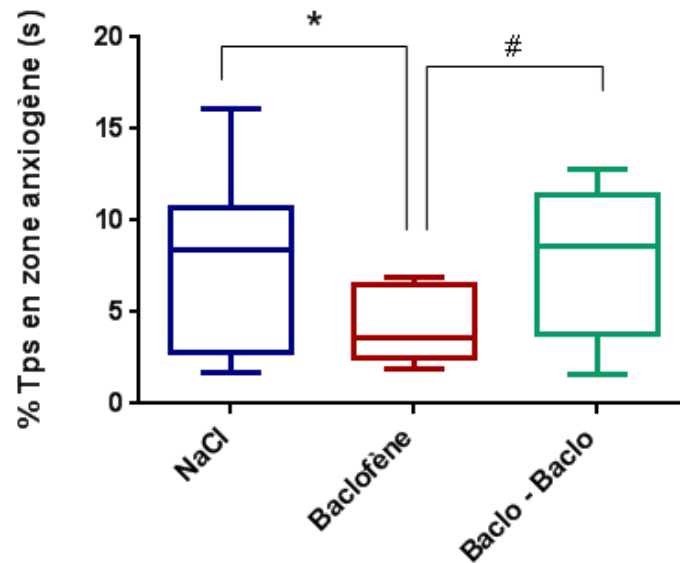
Cette étude ne montrait pas de différence significative pour la distance parcourue entre le groupe Baclo - NaCl et le groupe NaCl - NaCl (**Figure 32**). Par ailleurs, l'administration de GHB chez les rats sevrés au baclofène entraînait une diminution significative de la distance parcourue par rapport au groupe Baclo - NaCl ( $p < 0,01$ ). En revanche, il n'y avait pas de différence significative en termes de locomotion pour les autres molécules testées (baclofène, topiramate, diazépam) en comparaison au groupe Baclo - NaCl. De façon similaire, le traitement par GHB conduisait à une diminution significative de la locomotion en comparaison au groupe NaCl - NaCl ( $p < 0,01$ ), contrairement à toutes les autres molécules.



**Figure 32 :** Effet de la réversion du sevrage au baclofène sur la locomotion (N =10/groupe ; moyenne  $\pm$  SEM). Les comparaisons ont été effectuée entre les différentes molécules et le groupe NaCl-NaCl (\* $p < 0,01$ ; par ANOVA), entre les différentes molécules et le groupe Baclo-NaCl (# $p < 0,01$ ; par ANOVA) et entre le groupe NaCl-NaCl et le groupe Baclo-NaCl (par test de Student).

- **Test de l'anxiété**

Le test d'anxiété a révélé un comportement anxieux pendant le sevrage chez les rats prétraités au baclofène en comparaison à ceux prétraités au NaCl ( $p < 0,05$ ) (Figure 33). De plus, il a été observé une augmentation significative du temps passé dans la zone anxiogène chez les rats prétraités après réversion du sevrage par la réintroduction de baclofène ( $p < 0,05$ ), avec retour au niveau des rats témoins (NaCl-NaCl).



**Figure 33** : Effet de la réversion du sevrage au baclofène sur l'anxiété (N = 10/groupe ; moyenne  $\pm$  SEM). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide de tests de Student entre les groupes NaCl et Baclo-Baclo, entre les groupes NaCl et Baclofène (\* $p < 0,05$ ) et entre les groupes Baclo-Baclo et Baclofène (# $p < 0,05$ )

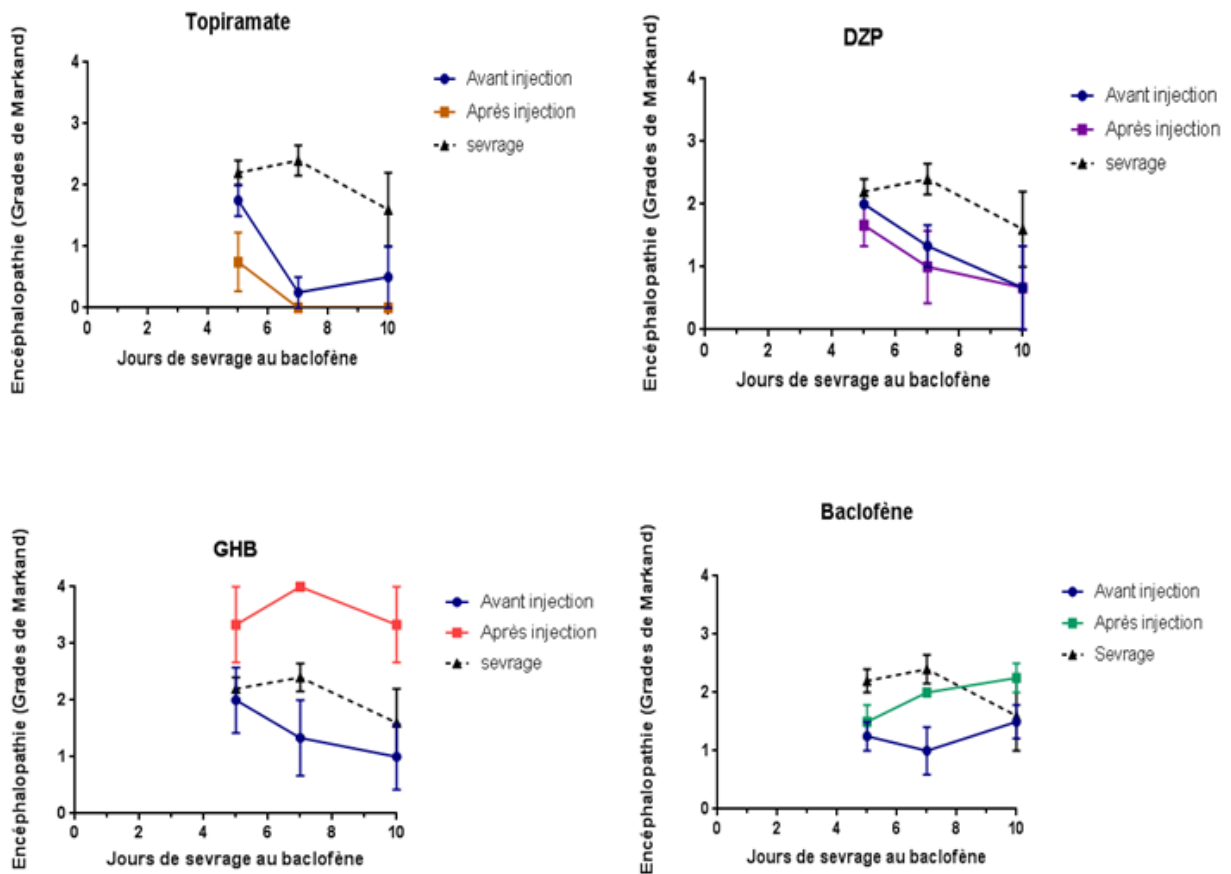
## 2.2. Etude EEG

En début d'expérience et avant l'injection des molécules de réversion, tous les rats présentaient une encéphalopathie de degré variable (grade 1 ou 2). Un seul rat présentait une encéphalopathie de grade 3.

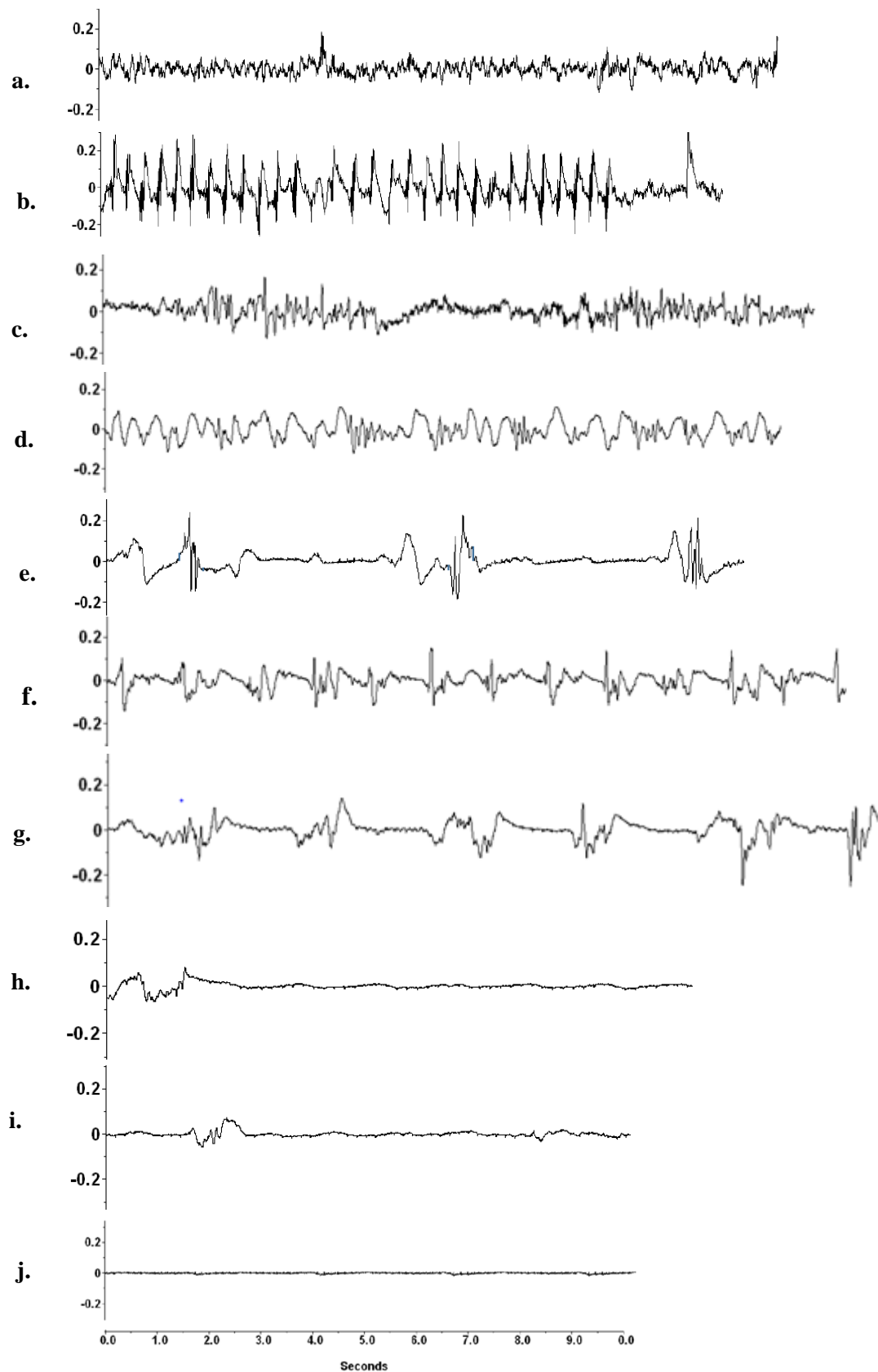
Après injection, différents profils étaient observés chez les rats en fonction de la molécule injectée (Figure 34) :

- L'injection de topiramate entraînait la réversion de l'encéphalopathie chez la totalité des rats: ils passaient d'une encéphalopathie cotée grade 2 à un grade 0.
- L'injection de diazépam permettait une réversibilité inconstante de l'encéphalopathie : celle-ci disparaissait après injection pour deux rats ; mais un rat présentait une encéphalopathie de grade 2 persistante avant et après injection aux différents jours d'enregistrement.
- L'injection de GHB ou de baclofène entraînait, à l'inverse, une aggravation marquée de l'encéphalopathie, immédiatement après l'injection (effet pic du traitement)

Mais, de façon remarquable, les tracés EEG avant l'injection (à la vallée du traitement) montraient des grades d'encéphalopathie de gravité inférieure à ceux après injection (au pic) pour les 3 jours d'enregistrement. Avec le GHB, l'intensité de l'encéphalopathie au pic était la plus marquée, atteignant un grade 4A et 4 B. Les perturbations étaient caractérisées par des hypersynchronies d'endormissement, suivi par un sommeil de profondeur croissante jusqu'à un stade N3 anormalement prolongé (Figure 35). Puis les tracés se détérioraient avec l'apparition d'ondes triphasiques et la perte des rythmes physiologiques remplacés par des *generalized periodic epileptiform discharge* (GPEDs). Ces décharges épileptiformes se réduisaient à un stade de gravité supérieur, laissant apparaître un tracé discontinu de burst-suppression. Au stade de GPEDs et de burst-suppression, le tracé devenait aréactif et monotone, sans variabilité. Avec le baclofène, l'encéphalopathie au pic atteignait un grade 3. Les rats traités par baclofène présentaient des hypersynchronies d'endormissement et un stade N3 prolongé. Par ailleurs, hors des enregistrements en stade de GPEDs et de burst-suppressions, il existait une réactivité spontanée (variabilité en fréquence et en amplitude du tracé de fond). Lors des phases sans encéphalopathie, le tracé de fond physiologique comportait une veille calme dans la bande alpha à une fréquence de 8 à 10 Hz et une veille active dans la bande beta. Aucune convulsion n'a été observée. Par ailleurs, les stades de sommeil N1, N2 et N3 ainsi que les fuseaux de sommeil étaient préservés. La variabilité des stades de sommeil, des éveils et des traces de transition sommeil/veille étaient également conservés.



**Figure 34 :** Effet du topiramate, du diazépam, du GHB et du baclofène sur la réversion du sevrage (N= 4/molécules). Les encéphalopathies sont gradées selon la classification MARKAND (85).



**Figure 35 :** Tracés EEG observés au cours de l'étude de réversion **a.** Etat de veille physiologique dans la bande alpha; **b.** Etat de veille pathologique comportant majoritairement des ralentissements dans la bande theta; **c.** Sommeil N1/N2 et hypersynchronies d'endormissement; **d.** Sommeil N3 prolongé; **e.** Ondes triphasiques; **f.** GPED; **g.** Burst-suppression avec activité électrique épileptiforme; **h.** Burst-suppression sans activité électrique épileptiforme avec des suppressions  $> 7$  s; **i.** Burst-suppression sans activité électrique épileptiforme avec des suppressions  $\leq 7$  s ; **j.** Tracé isoélectrique.

## IV. Discussion

Ce travail expérimental a permis d'une part de mieux caractériser le sevrage au baclofène qui comporte une encéphalopathie avec un état anxieux mais sans altération de la mémoire et de la locomotion et d'autre part d'étudier l'efficacité de différentes molécules sur sa réversion.

### 1. Effet du sevrage sur la mémoire.

Il n'existait aucune altération significative de la mémoire au 5<sup>e</sup> jour de l'arrêt du baclofène, au pic du sevrage, avec le test utilisé. Aucune autre étude expérimentale n'a étudié à ce jour ce phénomène et chez l'homme, la majorité des cas de sevrage ne rapporte pas de perturbation de la mémoire (75, 76). Les GABA<sub>B</sub>-R sont largement distribués dans le SNC, notamment au niveau de l'hippocampe, structure essentielle pour l'apprentissage spatial et la mémorisation (90). Cette distribution pourrait expliquer des effets du baclofène sur la mémoire dont le mécanisme exact reste incertain. Les études des effets du baclofène sur les processus cognitifs à l'aide de modèles expérimentaux ont donné des résultats contradictoires. Certains travaux ont montré que le baclofène n'entraînait pas d'altération de la mémoire (91) voire améliorait les paramètres cognitifs (92). En revanche, d'autres travaux ont démontré que le baclofène entraînait une perturbation dose-dépendante de l'apprentissage et de la mémoire (93) comme fortement suggéré chez l'homme (83, 94).

### 2. Effet du sevrage sur l'anxiété.

Il existait une augmentation significative de l'anxiété, évaluée par la mesure du temps passé dans la zone anxiogène au cours de l'observation dans un openfield, à la suite du sevrage en baclofène. Ce résultat est cohérent avec les observations cliniques qui classent l'anxiété parmi les symptômes les plus couramment retrouvés à la suite du sevrage en baclofène (10; 80). Ceci pourrait s'expliquer par une stimulation moindre des GABA<sub>B</sub>-R en période de sevrage, la transmission GABAergique étant l'un des points de départ contributifs de l'état anxieux (95).

Les agonistes GABA sont en effet connus pour être anxiolytiques (70) et la réduction de la transmission GABAergique favorise le développement de l'anxiété (96).



### **3. Effet du sevrage sur l'activité EEG.**

Au premier jour du sevrage tous les rats présentaient un tracé de veille physiologique, en cohérence avec les précédentes observations qui ne montraient aucune perturbation des tracés EEG des rats après traitement de 15 jours au baclofène (97). A l'inverse, le sevrage se traduisait par l'apparition dès le 2<sup>e</sup> jour d'une encéphalopathie sans convulsions et avec préservation de l'architecture du sommeil, atteignant son maximum de sévérité au 3<sup>e</sup> jour (Grade 3) puis diminuant jusqu'au 10<sup>e</sup> jour. Cette baisse progressive de la gravité était en adéquation avec la décroissance des signes de sevrage précédemment mis en évidence (97). Néanmoins, l'encéphalopathie ne disparaissait pas totalement, même au 10<sup>e</sup> jour, caractérisé comme date de fin du sevrage dans l'étude préalable de notre laboratoire.

Peu d'études cliniques et précliniques ont caractérisé le sevrage au baclofène au travers d'une étude EEG. L'apparition d'une encéphalopathie pendant le sevrage conforte les résultats de plusieurs études cliniques montrant le développement de troubles comportementaux et hallucinatoires à l'arrêt d'un traitement au baclofène (76, 98).

### **4. Etude de la réversion des effets du sevrage au baclofène sur la locomotion.**

L'administration de baclofène est connue pour induire une hypolocomotion via une inhibition des neurones dopaminergiques dans la substance noire (74, 99). Notre étude n'a pas permis cependant de retrouver l'hyperlocomotion précédemment mise en évidence au cours du sevrage au baclofène(74). Ce résultat est aussi contradictoire avec les études cliniques qui rapportent une agitation au cours du sevrage (75, 96, 100) et les études précliniques démontrant une hyperréflexie de la patte chez le rat (73). C'est pourquoi, nous ne pouvons écarter à ce stade un manque de puissance de notre travail. Ce résultat négatif inattendu nécessitera ainsi une confirmation par une nouvelle expérimentation. De plus, ce résultat négatif ne nous permettait pas d'interpréter les effets de réversion des molécules testées, l'hypolocomotion observée avec le GHB étant à attribuer à un effet propre de la molécule comme décrit précédemment (101) et confirmé dans notre étude (résultats non montrés). Le GHB est un métabolite endogène du GABA agissant comme neurotransmetteur (102).

La majorité des études prouvent que les effets aigus du GHB sont médiés en partie par les GABA<sub>B</sub>-R (103, 104). Par ailleurs, des études cliniques semblent montrer un rôle potentiel du GHB dans le traitement du sevrage à l'éthanol avec une diminution des symptômes tels que les tremblements, la nausée et l'anxiété (105). Le mécanisme d'action du GHB et ses effets sur le sevrage alcoolique en font donc un bon candidat pour réverser le sevrage au baclofène.

Il sera intéressant de tester une dose plus faible de GHB pour étudier une éventuelle réversion sans effets adverses.

## 5. Etude de la réversion des effets du sevrage au baclofène sur l'anxiété.

Nous avons testé le seul effet d'une réintroduction du baclofène sur l'anxiété développée au cours du sevrage : nos résultats montrent une réversion de cet effet. Des études cliniques ont prouvé la capacité du baclofène à reverser l'anxiété associée au sevrage alcoolique, au stress post-traumatique et au trouble panique (106, 107). Une étude préclinique, a montré que l'administration de baclofène à une dose de 5mg/kg diminuait la sensibilité des rats face à un état anxieux induit par un sevrage à l'éthanol (44). En tant qu'agoniste des GABA<sub>B</sub>-R, le baclofène pourrait agir en diminuant la neurotransmission pro-anxiogène au niveau de régions cérébrales spécifiques. Une étude a ainsi montré que l'activation des GABA<sub>B</sub>-R entraînait l'inhibition présynaptique de la transmission glutaminergique excitatrice notamment au niveau de l'amygdale impliquée dans l'anxiété (108).

## 6. Etude de la réversion des effets EEG du sevrage au baclofène.

Dans notre travail, **seul le topiramate** permettait une réversion totale et constante de l'encéphalopathie liée au sevrage de baclofène et mesurée par EEG. Les mécanismes d'action du topiramate sont multiples (109). Il agit surtout en bloquant les canaux sodiques provoquant ainsi l'inhibition des potentiels d'action (110). Il potentialise aussi l'activité GABAergique via l'induction d'un flux d'ion chlorure dans les neurones (111).

Il antagonise les récepteurs glutaminergiques (AMPA et kainate), permettant la réduction de l'excitabilité neuronale (112). Il inhibe enfin les canaux calciques voltage-dépendants de type L (113). Il a donc été suggéré que l'action combinée du topiramate sur les systèmes GABAergique et glutaminergique représente le mécanisme principal expliquant ses propriétés anti-convulsivantes (114). En se basant sur nos observations, le topiramate apparaît comme étant un moyen efficace pour réverser les effets cérébraux liés au sevrage en baclofène.

Des résultats intéressants mais inconstants ont été observés avec le **diazépam**. Le diazépam est connu pour ses propriétés anxiolytiques et antiépileptiques (115). Son efficacité dans le traitement des symptômes liés au sevrage alcoolique et aux benzodiazépines est prouvée (116). C'est un modulateur allostérique positif des GABA<sub>A</sub>-R. Il agit en augmentant l'influx neuronal d'ion chlorure entraînant une hyperpolarisation post-synaptique membranaire conduisant à une dépression du SNC (87). L'ensemble de ces données font du diazépam un bon candidat pour réverser le sevrage au baclofène. L'augmentation du nombre de rats étudiés pourrait nous permettre de mieux visualiser une réversion existante.

L'injection de **GHB** entraînait une aggravation de l'encéphalopathie qui atteignait des stades 4A et 4B de la classification MARKAND, avec des tracés similaires à la toxicité du baclofène (97) montrant la présence d'hypersynchronies d'endormissement et d'éveil, la prolongation des phases de sommeil N3, la présence d'ondes triphasiques, de GPEDs et de burst-suppressions. Ces observations sont cohérentes avec la description de décharges épileptiques suivies d'un ralentissement électrique ainsi que des burst-suppressions avec l'injection de 400 mg/kg de GHB (117). Ces observations EEG sont d'ailleurs cohérentes avec l'hypolocomotion retrouvée après injection de GHB dans notre travail et dans la littérature. Dans une étude préclinique, des rats recevant une dose comprise entre 500 et 700 mg/kg présentaient des hypersynchronies et apparaissaient immobiles et sédatisés (118). Le GHB est connu pour se lier aux GABA<sub>B</sub>-R et au récepteur du GHB (GHB-R) (119). Ses effets hypnotiques, anesthésiques et ictogéniques seraient essentiellement médiés par l'activation des GABA<sub>B</sub>-R (120). De plus il est suggéré que certains effets du GHB pourraient être dus à sa conversion en GABA (121).

Ainsi au vu des résultats de notre étude, l'intérêt du GHB dans la réversion du sevrage reste à prouver. Une **dose plus faible** devrait être à envisager afin d'observer des effets qui diffèrent de manifestations toxiques. Les effets du GHB sur le SNC sont en effet dose-dépendant: à faible dose (50 mg/kg), il induit une somnolence; à dose moyenne (100 mg/kg), il entraîne une hypnose légère et à forte dose (200 mg/kg) une hypnose profonde **(120, 122)**.

Les rats recevant du **baclofène** à une dose de 7,5 mg/kg ont aussi présenté une encéphalopathie allant jusqu'à un grade 3 de la classification MARKAND, similaire aux signes EEG d'une dose faiblement toxique **(97)**. Nous avons choisi une dose de 7,5 mg/kg (fourchette haute des doses thérapeutiques) en raison de la tolérance que nous pensions développer chez nos rats prétraités. L'administration de baclofène à la dose de 10 mg/kg induit un état non physiologique caractérisé par des ondes lentes hypersynchrones **(123)**. Cette même étude prouvait que l'administration de baclofène augmentait l'intensité du sommeil au stade NREM, suggérant un effet promoteur de sommeil par le baclofène. Notre étude va dans ce sens avec le passage d'une représentation de tous les stades du sommeil pendant le sevrage à un stade N3 anormalement prolongé lors de la réintroduction de baclofène. L'intoxication au baclofène chez l'homme se traduit aussi par des ondes d'activités lentes associées à des décharges épileptiformes, des ondes triphasiques et des burst-suppressions **(124)**. Ces manifestations peuvent être liées à l'effet dépresseur du baclofène sur le SNC via les GABA<sub>B</sub>-R qui réduisent la libération des neurotransmetteurs excitateurs **(70)**. Ainsi, la réintroduction du baclofène à une dose plus faible de l'ordre de 5 mg/kg pourrait permettre la réversion des effets du sevrage, sans observer de signes de toxicité.

## V. Conclusions et perspectives

Ce travail expérimental a permis d'affiner la caractérisation du sevrage au baclofène précédemment mis en évidence au sein de l'équipe suite à l'interruption d'un traitement répété de baclofène à doses thérapeutiques et croissantes sur 15 jours. Le sevrage au baclofène se traduit par l'apparition d'une encéphalopathie et d'un état anxieux sans entraîner d'effets sur la mémoire ou la locomotion. Ces manifestations doivent être attribuées à un déséquilibre entre les systèmes noradrénergique/dopaminergique et GABAergique nigrostrié et mésocorticolimbique, entraînant des troubles à la fois neurologiques et comportementaux.

Ce travail a aussi permis de tester différentes thérapeutiques-candidates. Le topiramate et le diazépam ont présenté des résultats prometteurs sur la réversion du sevrage. Des études supplémentaires pourraient être considérées afin d'explorer les mécanismes mises en jeu par ces molécules. Il serait aussi utile d'effectuer des tests sans prétraitement au baclofène afin d'évaluer l'effet intrinsèque des molécules. Par ailleurs, les protocoles d'administration du GHB et du baclofène utilisés dans ce travail paraissent à réévaluer en termes de dose. Une nouvelle étude des effets du sevrage au baclofène sur la locomotion est également nécessaire pour confirmer les résultats précédemment mise en évidence dans notre équipe et non retrouvés dans cette étude.

Enfin il serait intéressant de reproduire un modèle d'alcoolodépendance chez le rats, préliminaire à notre protocole expérimental, afin d'explorer les effets neurocomportementaux lors d'un sevrage au baclofène chez des rats rendus alcooliques. Les résultats attendus devraient permettre de proposer une thérapeutique efficace pour contrer le sevrage chez des patients à hauts risque.

De manière globale, ces résultats pourraient contribuer aux données de sécurité non cliniques, nécessaires pour l'évaluation du dossier d'AMM, déposée récemment par les laboratoires Ethypharm dans l'indication du sevrage alcoolique. Il s'agit de la seule demande d'AMM déposée en Europe pour le baclofène dans cette indication.

Dans le cadre de l'évaluation de cette demande d'AMM le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire à rendu à l'ANSM son avis sur le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

En résumé, l'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevée, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante par le Comité. Ceci, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements indésirables graves en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque est négatif **(1)**.

Malgré cette conclusion négative, certains défenseurs du baclofène restent réticents et perplexes concernant cet avis jugeant le comité composé d'experts dont aucun n'est spécialiste de l'addiction à l'alcool. Par ailleurs, l'évaluation a été menée à partir de données massives médico-administratives non fiables et sans pertinence clinique et selon une méthodologie qui ne permet en aucun cas de conclure à une quelconque relation de causalité. Enfin, il a été jugé que l'évaluation de l'efficacité du baclofène dans l'addiction à l'alcool effectuée par le CSST n'a pas pris en compte l'ensemble de la littérature sur le sujet, globalement favorable au baclofène.

Dès lors, des études supplémentaires pourraient être considérée afin d'explorer les mécanismes d'action et de toxicité du baclofène.

## Références

- (1) **Ducimetière P**, Cornu C, Guinhouya B, Laslop A, Mantua V. Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire “Evaluation du rapport benefice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants”. 2018
- (2) **Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)**, Kopp P. Le coût social des drogues en France, 2015
- (3) **Rolland B**, Auffret M, Labreuche J, Lapeyre-Mestre M, Dib M, Kemkem A, Grit I, Drelon M, Duhamel A, Cabe N, Vabret F, Guillin O, Baguet A, Masquelier C, Dervaux A, Deheul S, Bordet R, Carton L, Cottencin O, Jardri R, Gautier S. Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder : the BACLOPHONE cohort study protocol. *Drug Safety*, 2017 ; 16 (2) : 125 – 132
- (4) **Addolorato G**, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo F, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome : a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine*, 2006a ; 119 (3) : 276.e13 – 276.e18
- (5) **Colombo G**, Agabio R, Carai M, Lobina C, Pani M, Reali R, Addolorato G, Gessa GL. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity : I-preclinical evidence. *Clinical and experimental research*, 2000 ; 24 (1) : 58 – 65
- (6) **Müller C**, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study) : a randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 2015 ; 25 : 1167 – 1177
- (7) **Rigal L**, Alexandre-Dubroeuq C, De Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and ‘low risk’ consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen : a retrospective study among ‘high-risk’ drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 2012 ; advance access
- (8) **Nielsen JF**, Hansen HJ, Sunde N, Christensen JJ. Evidence of tolerance to baclofen in treatment of severe spasticity with intrathecal baclofen. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2002 ; 104 : 142 – 145

- (9) **Van der Plas AA**, Marinus J, Eldabe S, Buchser E, Van Hilten JJ. The lack of efficacy of different infusion rates of intrathecal baclofen in complex regional pain syndrome: a randomized, double-blind, crossover study. *Pain Medicine*, 2011 ; 12 : 459 – 465
- (10) **Richter E**, Baldovini A, Blasco V, Leone M, Albanese J. About Baclofen withdrawal syndrome. *La Presse Médicale*, 2016 ; 45 (5) : 547 – 548
- (11) **Peng CT**, Ger J, Yang CC, Tsai WJ, Deng JF, Bullard MJ. Prolonged severe withdrawal symptoms after acute-on-chronic baclofen overdose. *J Toxicol ClinToxicol* 1998; 36: 359–63
- (12) **Anderson P.**, Gual A., Colom J., INCa (trad.) *Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves.* Paris, 2008 ; 141 p.
- (13) **WHO.** Management of substance abuse, 2017  
[http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/global\\_burden/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/global_burden/en/)
- (14) **WHO.** Global status report on alcohol and health, Genève 2014  
([http://www.who.int/substance\\_abuse/global\\_alcohol\\_report/](http://www.who.int/substance_abuse/global_alcohol_report/))
- (15) **Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (Inpes).** Baromètre Santé 2014  
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2014/index.asp>
- (16) **WHO.** Rapport sur la santé dans le monde, 2003  
<http://www.who.int/whr/2003/chapter1/fr/index3.html>
- (17) **Limosin F.** Epidemiologic warnings from studies on alcohol use disorders. *L'Encéphale*, 2014 ; 41 (2) : 194 – 195
- (18) **Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm).** Alcool : dommages sociaux, abus et dépendance. *Les éditions Inserm*, 2003.
- (19) **Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm).** Alcool : effets sur la santé. *Les éditions Inserm*, 2001.



- (20) **Ceni E**, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease : role of oxidative metabolism. *World Journal of Gastroenterology*, 2014 ; 20 (47) : 17756 – 17772
- (21) **Naassila M**. Du plaisir à la dépendance. *Cerveau & Psycho* 2008 ; 29 : 62 – 69
- (22) **Naassila M**. Alcool et psychiatrie – de la compréhension à la prise en charge du double diagnostic. *Médecine et Psychothérapie*, 2012 ; 1 – 8
- (23) **Paille F**. Nosographie, repérage et diagnostic des troubles de l'alcoolisation. *La Revue du Praticien*, 2006 ; 56 (10) : 1061 – 1069
- (24) **Société Française d'Alcoologie (SFA)**. Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitements : recommandations de bonnes pratiques. *Alcoologie et Addictologie*, 2015 ; 37 (1) : 5 – 84
- (25) **Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM)**. Résumé des caractéristiques du produit : Aotal® (Acamprosate) 333 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant, 2013  
ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Baclofène Zentiva 10mg, comprimé, 2013
- (26) **ANSM**. Résumé des caractéristiques du produit : Selincro® (Nalméfène) 18 mg, comprimé pelliculé, 2014
- (27) **ANSM**. Résumé des caractéristiques du produit : Espéral® (disulfiram) 500 mg, comprimé, 2012
- (28) **Société Française d'Alcoologie (SFA)**. Sevrage simple en alcool : référentiel de bonnes pratiques cliniques. *Evaluation des Pratiques Professionnelles en Alcoologie*, 2006
- (29) **Kumar K**, Sharma S, Kumar P, Deshmukh R. Therapeutic potential of GABAB receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013 ; 110 : 174–184
- (30) **Addolorato G**, Leggio L, Agabio R, Colombo G, Gasbarrini G. Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence *International Journal of Clinical Practice*, 2006b ; 60 (8) : 1003-1008.

- (31) **ANSM.** Recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants – Protocole version 2, France 2017
- (32) **ANSM.** Résumé des caractéristiques du produit : Selincro® (Nalméfène) 18 mg, comprimé pelliculé, 2014
- (33) **ANSM.** Recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants – Protocole version 3, France 2017
- (34) **Kim TH,** Park GY, Shin S, Kwon DR, Seo WS, Shin JC, Choi JH, Joo SH, Weon KY, Min BS, Beak KM, Upadhyay M, Zhao BT, Woo MH, Kwon SH, Shin BS. Pharmacokinetics alteration of baclofen by multiple oral administration of herbal medicines in rats. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014 : 402126
- (35) **Lal R,** Sukbuntherng J, Tai E, Upadhyay S, Yao F, Warren M, Luo W, Bu L, Nguyen S, Zamora J, Peng G, Dias T, Bao Y, Ludwikow M, Phan T, Scheuerman R, Yan H, Gao M, Wu Q, Annamalai T, Raillard S, Koller K, Gallop M, Cundy K. Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug : improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2009 ; 330 (3) : 911 – 921
- (36) **Sanchez-Ponce R,** Wang LQ, Hehn J, Cherubini M, Rush R. Metabolic and pharmacokinetic differentiation of STX209 and racemic baclofen in humans. *Metabolites*, 2012 ; 2 : 596 – 613
- (37) **Van Bree J,** Heijligers-Feijen C, de Boer A, Danhof M, Breimer D. Stereoselective transport of baclofen across the blood-brain barrier in rats as determined by the unit impulse response methodology. *Pharmaceutical Research*, 1991 ; 8 (2) : 259 – 262
- (38) **Wuis EW,** Dirks MJM, Termond EFS, Vree TB, Van der Kleijn E. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1989 ; 37 : 181 – 184
- (39) **Merino M,** Peris-Ribera J, Torres-Molina F, Sánchez-Pico A, Garcia-Carbonell M, Martin-Villodre A, Plá-Delfina J. Evidence of a specialized transport mechanism for the intestinal absorption of baclofen. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 1989 ; 10 : 279 – 297

- (40) **Moll-Navarro MJ**, Merino M, Casabo VG, Nacher A, Polache A. Interaction of taurine on baclofen intestinal absorption : a nonlinear mathematical treatment using differential equations to describe kinetics inhibition models. *Journal of Pharmaceuticals Sciences*, 1996 ; 85 (11) : 1248 – 1254
- (41) **Van Bree J**, Audus K, Borchardt R. Carrier-mediated transport of baclofen across monolayers of bovine brain endothelial cells in primary culture. *Pharmaceutical Research*, 1988 ; 5 (6) : 369 – 371
- (42) **Deguchi Y**, Inabe K, Tomiyasu K, Nozawa K, Yamada S, Kimura R. Study on brain interstitial fluid distribution and blood-brain barrier transport of baclofen in rats by microdialysis. *Pharmaceutical Research*, 1995 ; 12 (12) : 1838 – 1844
- (43) **Leisen C**, Langguth P, Herbert B, Dressler C, Koggel A, Spahn-Langguth H. Lipophilicities of baclofen ester prodrugs correlate with affinities to the ATP-dependent efflux pump P-glycoprotein : relevance for their permeation across the blood-brain barrier. *Pharmaceutical Research*, 2003 ; 20 (5) : 772 – 778
- (44) **Knapp DJ**, Overstreet DH, Breese GR. Baclofen blocks expression and desensitization of anxiety-like behaviour in animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 2007 ; 31 (4) : 582 – 595
- (45) **Colombo G**, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, Addolorato G, Froestl W, Carai M, Gessa GL. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behavior in alcohol-preferring rats. *Alcohol and Alcoholism*, 2002 ; 37 (5) : 499 – 503
- (46) **Moore E** et Boehm S. Site-specific microinjection of baclofen into the anterior ventral tegmental area reduces binge-like ethanol intake in male C57BL/6J mice. *Behavioural Neurosciences*, 2009 ; 123 (3) : 555 – 563
- (47) **Walker B** et Koob G. The  $\gamma$ -aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependant rats. *Acohol : Clinical and Experimental Research*, 2007 ; 31 (1) : 11 – 18
- (48) **Colombo G**, Serra S, Brunetti G, Vacca G, Carai M, Gessa GL. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003 ; 70 : 105 – 108

- (49) **Maccioni P**, Bienkowski P, Carai, M, Gessa GL, Colombo G. Baclofen attenuates cue-induced reinstatement of alcohol-seeking behavior in Sardinian alcohol-preferring rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 2008 ; 95 : 284 – 287
- (50) **Addolorato G**, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : II-preliminary clinical evidence. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 2000 ; 24 : 67 – 71
- (51) **Flannery BA**, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence : a preliminary open-label study. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 2004 ; 28 (10) : 1517 – 1523
- (52) **Addolorato G**, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake : a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 2002a ; 37 : 504 – 508
- (53) **Addolorato G**, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomized, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007 ; 370 (9603) : 1915 – 1922
- (54) **Garbutt JC**, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence ; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 2010 ; 34 (11) : 1849 – 1857
- (55) **Rigal L**, Alexandre-Dubroeuq C, De Beaurepaire R, Le Jeune C, Jaury P. Abstinence and 'low risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen : a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 2012 ; advance access
- (56) **De Beaurepaire R**. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Frontiers in Psychiatry*, 2012 ; 3 (103) : 1 – 7
- (57) **Addolorato G**, Caputo F, Capristo E, Janiri L, Bernardi M, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *American Journal of Medicine*, 2002b ; 112 (3) : 226 – 229

- (58) **Addolorato G**, Leggio L, Abenavoli L, De Lorenzi G, Parente A, Caputo F, Janiri L, Capristo E, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration : a case report. *Clinical Neuropharmacology*, 2003 ; 26 (5) : 258 – 262
- (59) **Reynaud M**, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M; Trojak B, Paille F, Detilleux M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients – The ALPADIR study. *Alcohol and Alcoholism*, 2017 ; 52 (4) : 439 – 446
- (60) **Jaury P**. Clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high risk drinkers. *Congrès de l'ISBRA-ESBRA*, Berlin 2016
- (61) **Vourc'h M**, Feuillet F, Mahne P, Sebille V, Asehoune K. Baclofen to prevent agitation in alcohol-addicted patients in ICU : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials Journal*, 2016 ; 17 (1) : 415
- (62) **HAS**. Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte, 2014.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil rpib v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_rpib_v2.pdf)
- (63) **Rigal L**, Legay L, Alexandre-Dubroeuq C, Pinot J, Le Jeune C, Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders : a retrospective study. *Alcohol and Alcoholism*, 2015 ; 50 (5) : 551 – 557
- (64) **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**. Point d'information : utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance, 2012
- (65) **Comité de coordination de toxicovigilance**. Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiés aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène. Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Grenoble 2012.
- (66) **Franchitto N**, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lançon C. Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol and Alcoholism*, 2014 ; 49 (1) : 79 – 83

- (67) **Peng CT**, Ger J, Yang CC, Tsai WJ, Deng JF, Bullard M. Prolonged severe withdrawal symptoms after acute-on-chronic baclofen overdose. *Journal of Toxicology*, 2008 ; 36 (4) : 359 – 363
- (68) **Haute Autorité de Santé (HAS)**. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du baclofène dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation, 2014
- (69) **Weißhaar G**, Hoemberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath P, Eifinger F, Rothschild M, Roth B, Oberthuer A. Baclofen intoxication : a “fun drug” causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus – a case report and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 2012 ; 171 : 1541 – 1547
- (70) **Boutte C**, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. EEG contribution to the diagnosis of baclofen overdose. *Clinical Neurophysiology*, 2006 ; 36 : 85 – 89
- (71) **Rochart N**, Berger P, Brochet-Paille A, Poiron L, Chillet P. Acute Baclofen poisoning : which places for EEG and plasma baclofen levels ? *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*, 2012 ; 24 : 54 – 59
- (72) **Mégarbane B**, Labat L, Declèves X. Is extracorporeal treatment useful for managing severe baclofen poisoning ? – the debate is still open. *Anesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2016 ; 35 : 171 – 172
- (73) **Wang DC**, Bose P, Parmier R, Thompson FJ. Chronic intrathecal baclofen treatment and withdrawal: I. changes in ankle torque and hind limb posture in normal rats. *Journal of Neurotrauma*, 2002 ; 19 (7) : 875 – 886
- (74) **Chartier M**, Tannous S, Benturquia N, Labat L, Reis R, Risède P, Chevillard L, Mégarbane B. Baclofen-induced neuro-respiratory toxicity in the rat: contribution of tolerance and characterization of withdrawal syndrome. *ToxicolSci* 2018 (in press)
- (75) **Alden TD**, Lytle RA, Park T, Noetzel MJ, Ojemann JG. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. *Childs NervSyst* 2002; 18: 522–5
- (76) **Alvis BD**, Sobey CM. Oral baclofen withdrawal resulting in progressive weakness and sedation requiring intensive care admission. *The Neurohospitalist* 2017; 7: 39–40

- (77) **Cruikshank M**, Eunson P. Intravenous diazepam infusion in the management of planned intrathecal baclofen withdrawal. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 626–8
- (78) **Greenberg MI**, Hendrickson RG. Baclofen withdrawal following removal of an intrathecal baclofen pump despite oral baclofen replacement. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 83–
- (79) **Richter E**, Baldovini A, Blasco V, Leone M, Albanese J. About baclofen withdrawal syndrome. *Press Med* 2016; 45: 547–8
- (80) **Samson-Fang L**, Gooch J, Norlin C. Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 42: 561-5
- (81) **Specchio N**, Carotenuto A, Trivisano M, Cappelletti S, Vigevano F, Fusco L. Prolonged episode of dystonia and dyskinesia resembling status epilepticus following acute intrathecal baclofen withdrawal. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 321–3
- (82) **Swigar ME**, Bowers MB. Baclofen withdrawal and neuropsychiatric symptoms: A case report and review of other case literature. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 396–400
- (83) **Zeman A**, Hoefeijzers S, Milton F, Dewar M, Carr M, Streatfield C. The GABAB receptor agonist, baclofen, contributes to three distinct varieties of amnesia in the human brain – A detailed case report. *Cortex* 2016; 74: 9–19
- (84) **Hanak AS**, Malissin I, Poupon J, Risède P, Chevillard L, Mégarbane B. Electroencephalographic patterns of lithium poisoning: a study of the effect/concentration relationships in the rat. *Bipolar Disord* 2017; 19: 135-45
- (85) **Markand ON**. Electroencephalography in diffuse encephalopathies. *J Clin Neurophysiol* 1984; 1: 357-407
- (86) **Walf et al**. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc* 2007; 2: 322–8
- (87) **Calcaterra NE**, Barrow JC. Classics in Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium). *ACS Chem Neurosci* 2014; 5: 253–60

- (88) **Lingenhoehl K**, Brom R, Heid J, Beck P, Froestl W, Kaupmann K, Bettler B, Mosbacher J. Gamma-hydroxybutyrate is a weak agonist at recombinant GABA(B) receptors. *Neuropharmacology* 1999; 38:1667-73
- (89) **Cagetti E**, Baicy KJ, Olsen RW. Topiramate attenuates withdrawal signs after chronic intermittent ethanol in rats: *NeuroReport* 2004; 15: 207–10
- (90) **Benarroch EE**. GABAB receptors: Structure, functions, and clinical implications. *Neurology* 2012; 78: 578–84
- (91) **Li X**, Risbrough VB, Cates-Gatto C, Kaczanowska K, Finn MG, Roberts AJ, et al. Comparison of the effects of the GABAB receptor positive modulator BHF177 and the GABAB receptor agonist baclofen on anxiety-like behavior, learning, and memory in mice. *Neuropharmacology* 2013; 70: 156-67
- (92) **Georgiev VP**, Yonkov DI, Kambourova TS. Interactions between angiotensin II and baclofen in shuttle-box and passive avoidance performance. *Neuropeptides* 1988; 12: 155–8
- (93) **Castellano C**, McGaugh JL. Oxotremorine attenuates retrograde amnesia induced by post-training administration of the GABAergic agonists muscimol and baclofen. *Behav Neural Biol* 1991; 56: 25–31
- (94) **Grande LA**, Loeser JD, Samii A. Recurrent transient global amnesia with intrathecal baclofen. *AnesthAnalg* 2008; 106: 1284-7
- (95) **Möhler H**. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* 2012; 62: 42–53
- (96) **Horowski R**, Dorrow R. Anxiogenic, not psychotogenic, properties of the partial inverse benzodiazepine receptor agonist FG 7142 in man. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 223–4
- (97) **Chartier M**, Malissin I, Tannous S, Labat L, Risède P, Mégarbane B, Chevillard L. Baclofen-induced encephalopathy in overdose - Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 86: 131-9



- (98) **Darbari FP**, Melvin JJ, Piatt JH, Adirim TA, Kothare SV. Intrathecal Baclofen Overdose Followed by Withdrawal: Clinical and EEG Features. *PediatrNeurol* 2005; 33: 373–7
- (99) **Beveridge TJR**, Smith HR, Porrino LJ. Differential development of tolerance to the functional and behavioral effects of repeated baclofen treatment in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 106: 27–32
- (100) **Hansen CR**, Gooch JL, Such-Neibar T. Prolonged, Severe Intrathecal Baclofen Withdrawal Syndrome: A Case Report. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1468–71
- (101) **Van Cauter E**, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L’Hermite-Balériaux M, et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *J Clin Invest* 1997; 100: 745–53
- (102) **Maitre M**. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 337–61
- (103) **Carter LP**, Chen W, Wu H, Mehta AK, Hernandez RJ, Ticku MK, Coop A, Koek W, France CP. Comparison of the behavioral effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and its 4-methyl-substituted analog, gamma-hydroxyvaleric acid (GHV). *Drug Alcohol Depend* 2005; 78: 91–9
- (104) **Kaupmann K**, Cryan JF, Wellendorph P, Mombereau C, Sansig G, Klebs K, Schmutz M, Froestl W, van der Putten H, Mosbacher J, Bräuner-Osborne H, Waldmeier P, Bettler B. Specific gamma-hydroxybutyrate-binding sites but loss of pharmacological effects of gamma-hydroxybutyrate in GABA(B)(1)-deficient mice. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2722–30
- (105) **Leone MA**, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2): CD006266

- (106) **Breslow MF**, Fankhauser MP, Potter RL, Meredith KE, Misiaszek J, Hope DG Jr. Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 353-6
- (107) **Jacobson LH**, Cryan JF. Evaluation of the anxiolytic-like profile of the GABAB receptor positive modulator CGP7930 in rodents. *Neuropharmacology* 2008; 54: 854-62
- (108) **Yamada J**, Saitow F, Satake S, Kiyohara T, Konishi S. GABAB receptor-mediated presynaptic inhibition of glutamatergic and GABAergic transmission in the basolateral amygdala. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1743-53.
- (109) **Hank RP**, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S3-9
- (110) **Kawasaki H**, Tancredi V, D'Arcangelo G, Avoli M. Multiple actions of the novel anticonvulsant drug topiramate in the rat subiculum in vitro. *Brain Res* 1998; 807: 125-34
- (111) **White HS**, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997; 28: 167-79
- (112) **Angehagen M**, Rönnbäck L, Hansson E, Ben-Menachem E. Topiramate reduces AMPA-induced Ca(2+) transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. *J Neurochem* 2005; 94: 1124-30
- (113) **Zhang X**, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S52-60

- (114) **McElroy SL**, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 255–61
- (115) **Zakusov VV**, Ostrovskaya RU, Kozhechkin SN, Markovich VV, Molodavkin GM, Voronina TA. Further evidence for GABA-ergic mechanisms in the action of benzodiazepines. *Arch IntPharmacodynTher* 1977; 229: 313–26
- (116) **Martinez L**, Vorspan F, Declèves X, Azuar J, Fortias M, Questel F, Dereux A, Grichy L, Barreteau H, Bellivier F, Lépine JP, Bloch V. An observational study of benzodiazepine prescription during inpatient alcohol detoxification for patients with vs. without chronic pretreatment with high-dosage baclofen. *FundamClinPharmacol* 2018; 32: 200–5
- (117) **Venzi M**, Di Giovanni G, Crunelli V. A Critical Evaluation of the Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) Model of Absence Seizures. *CNS NeurosciTher* 2015; 21: 123–40
- (118) **Marcus RJ**, Winters WD, Mori K, Spooner CE. EEG and behavioral comparison of the effects of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and short chain fatty acids in the rat. *Int J Neuropharmacol* 1967; 6: 175–85
- (119) **Bay T**, Eghorn LF, Klein AB, Wellendorph P. GHB receptor targets in the CNS: Focus on high-affinity binding sites. *BiochemPharmacol* 2014; 87: 220–8
- (120) **Snead OC**. Ontogeny of gamma-hydroxybutyric acid. II. Electroencephalographic effects. *Brain Res* 1984; 317: 89–96
- (121) **Hechler V**, Ratomponirina C, Maitre M.  $\gamma$ -Hydroxybutyrate Conversion into GABA Induces Displacement of GABAB Binding that is Blocked by Valproate and Ethosuximide. *J PharmacolExpTher* 1997; 281: 753–60
- (122) **Godschalk M**, Dzoljic MR, Bonta IL. Slow wave sleep and a state resembling absence epilepsy induced in the rat by  $\gamma$ -hydroxybutyrate. *Eur J Pharmacol* 1977; 44: 105–11

- (123) **Hodor A**, Palchykova S, Gao B, Bassetti CL. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate differentially altered behavior, EEG activity and sleep in rats. *Neuroscience* 2015; 284: 18–28
- (124) **Sauneuf B**, Totouom HK, Savary B, Varin L, Dupeyrat J, Ramakers S, Hanouz JL. Clinical and EEG features of acute intrathecal baclofen overdose. *ClinNeurolNeurosurg*2012; 114: 84–6

## Sites internet

**(A) Organisation mondiale de la santé (OMS).** <http://www.who.int/fr>.

Consommation d'alcool, 2018.

<http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

**(B) Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (Inpes).**

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/>.

Jean-Baptiste Richard. La consommation d'alcool en France en 2014, 2015.

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1632.pdf>

**(C) Haute autorité de santé (HAS).**

[https://www.hassante.fr/portail/jcms/fc\\_1249588/fr/accueil](https://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil).

Recommandation relative à la prise en charge dérogatoire du baclofène dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation, 2014.

[https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene\\_rtu\\_has\\_02042014\\_vf\\_post\\_college.pdf](https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene_rtu_has_02042014_vf_post_college.pdf)

**(D) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).** <http://ansm.sante.fr/>.

Une recommandation temporaire d'utilisation est accordée pour le baclofène, 2014

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>

Recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants, 2017.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9e6af3ef88cc88da995feb011d801808.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9e6af3ef88cc88da995feb011d801808.pdf)

**(E) Association baclofène** : <https://www.baclofene.org/>

BACLOPHONE : Un premier rapport intermédiaire publié, 2017

<https://www.baclofene.org/baclophone-un-premier-rapport-intermediaire-publie/>

**(F) Organisation mondiale de la santé (OMS)**.<http://www.who.int/fr>.

Syndrome de sevrage.

[http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/)

**(G) GraphPad Prism**, version 6.00 for Windows, (USA) :<http://www.graphpad.com>

## Résumé.

**Rationnel:** Le baclofène, agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>, est de plus en plus utilisé pour traiter l'alcoolodépendance entraînant un surcroît de cas d'intoxication. Les études précliniques et cliniques suggèrent l'apparition d'un syndrome de sevrage suite à l'arrêt brutal d'un traitement prolongé. Nos objectifs étaient de caractériser le sevrage au baclofène chez le rat et d'étudier la capacité de différentes thérapeutiques usuelles à le reverser. **Méthode:** L'étude a été conduite sur un modèle de rat prétraité de façon répétée et à doses croissantes par baclofène pendant 15 jours avec exploration neurocomportementale (tests de locomotion, d'anxiété et de mémoire) et électroencéphalographique (EEG) du sevrage. **Résultats:** L'arrêt du traitement répété par baclofène entraînait une encéphalopathie marquée à l'EEG (grade 3 sur l'échelle de Markand au pic), avec des manifestations anxiogènes ( $p < 0,05$ ) mais pas d'impact significatif sur la mémoire et la locomotion. Le topiramate et le diazépam permettait de reverser l'encéphalopathie du sevrage. A l'inverse, l'administration de GHB à la dose testée entraînait des effets toxiques. **Conclusion :** Le sevrage au baclofène est responsable d'une encéphalopathie marquée avec réversion possible par le topiramate et le diazépam. Les mécanismes moléculaires mis en jeu restent à explorer.

**Mots clés :** Baclofène, Sevrage, Comportement, Electroencéphalographie, Réversion.

## Abstract.

**Background:** Baclofen, a GABA<sub>B</sub> receptor agonist, is increasingly used to manage alcoholic dependence, leading to increasing poisonings. Preclinical and clinical studies point out the onset of withdrawal syndrome following baclofen cessation. Our objectives were to characterize baclofen withdrawal in the rat and study its reversal using different common drugs. **Methods:** The study was conducted in a model of rat pretreated with repeated and increasing doses of baclofen during 15 days, using neurobehavioral (locomotion, anxiety, and memory tests) and electroencephalography (EEG) investigations of withdrawal. **Results:** Baclofen withdrawal resulted in marked encephalography (peaking at grade 3 of Markand scale), anxiety ( $p < 0.05$ ) but no significant effects on locomotion and memory. Topiramate and diazepam administration led to the reversion of baclofen withdrawal-induced encephalopathy. GHB administration at the tested dose induced toxicity. **Conclusion:** Baclofen withdrawal is responsible for marked encephalopathy with possible reversion using topiramate and diazepam. However, the exact molecular mechanisms involved remain to be investigated.

**Key words:** Baclofen, Withdrawal, Behavior, Electroencephalography, Reversion.

## Discipline

Toxicologie - Addictologie

## Intitulé – Adresse du laboratoire

UMR\_S 1144, Faculté de Pharmacie Paris Descartes

4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06.