



Dépendance à l'alcool : de la neurotransmission à la prescription

R. Bordet

Liens d'intérêt

- Partenariat Public-Privé :

Consortium Pharmacog (EU/EFPIA) : Lundbeck, Janssen-Cilag, Lilly
Astra-Zeneca, GSK, Novartis, Roche, Servier, Eisai, Boeringher-Ingelheim

- Communication rémunérées : Lundbeck, Janssen-Cilag, BMS, Novartis



<http://www.films-comiques.com>

effet déshinbiteur



<http://www.films-comiques.com>

effet dysphorique

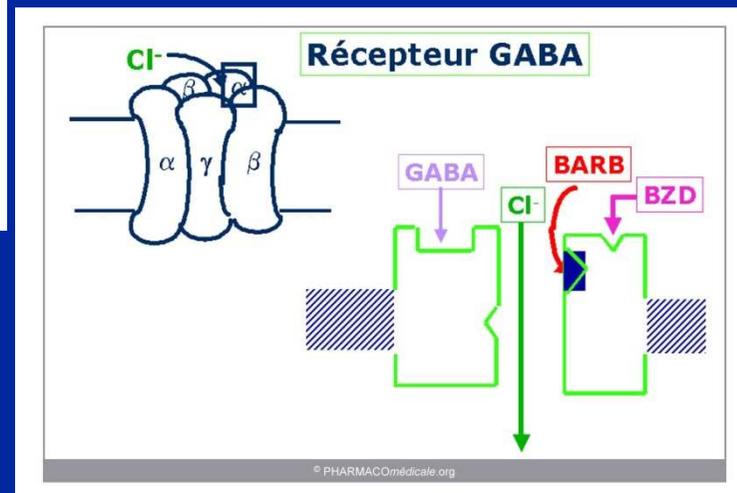
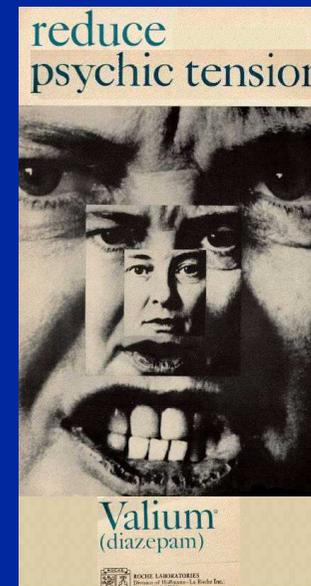
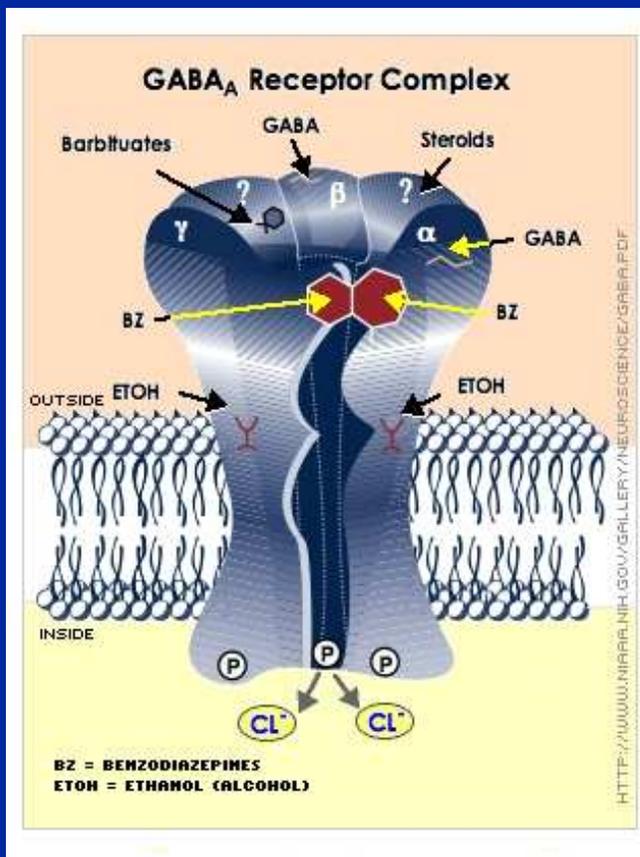


<http://www.films-comiques.com>

effet sédatif



Cible d'action de l'alcool



L'alcool, voilà l'ennemi.

BONNES

-  Vin
-  Cidre
-  Poiré
-  Bière



Avant l'alcoolisme

Il peut être atteint de :

- 1. Tuberculose
- 2. Maladies du foie
- 3. Maladies du cœur
- 4. Maladies des reins
- 5. Maladies du cerveau
- 6. Maladies du système nerveux
- 7. Maladies des os
- 8. Maladies des muscles
- 9. Maladies de la peau
- 10. Maladies des yeux
- 11. Maladies des oreilles
- 12. Maladies du nez
- 13. Maladies de la gorge
- 14. Maladies de la bouche
- 15. Maladies des dents
- 16. Maladies des cheveux
- 17. Maladies des ongles
- 18. Maladies des pieds
- 19. Maladies des mains
- 20. Maladies des articulations



Après l'alcoolisme

ALCOOLS INDUSTRIELS MAUVAIS

Sont fabriqués avec :

Bette rave



Pomme de terre



Grain



ORGANES SAINS

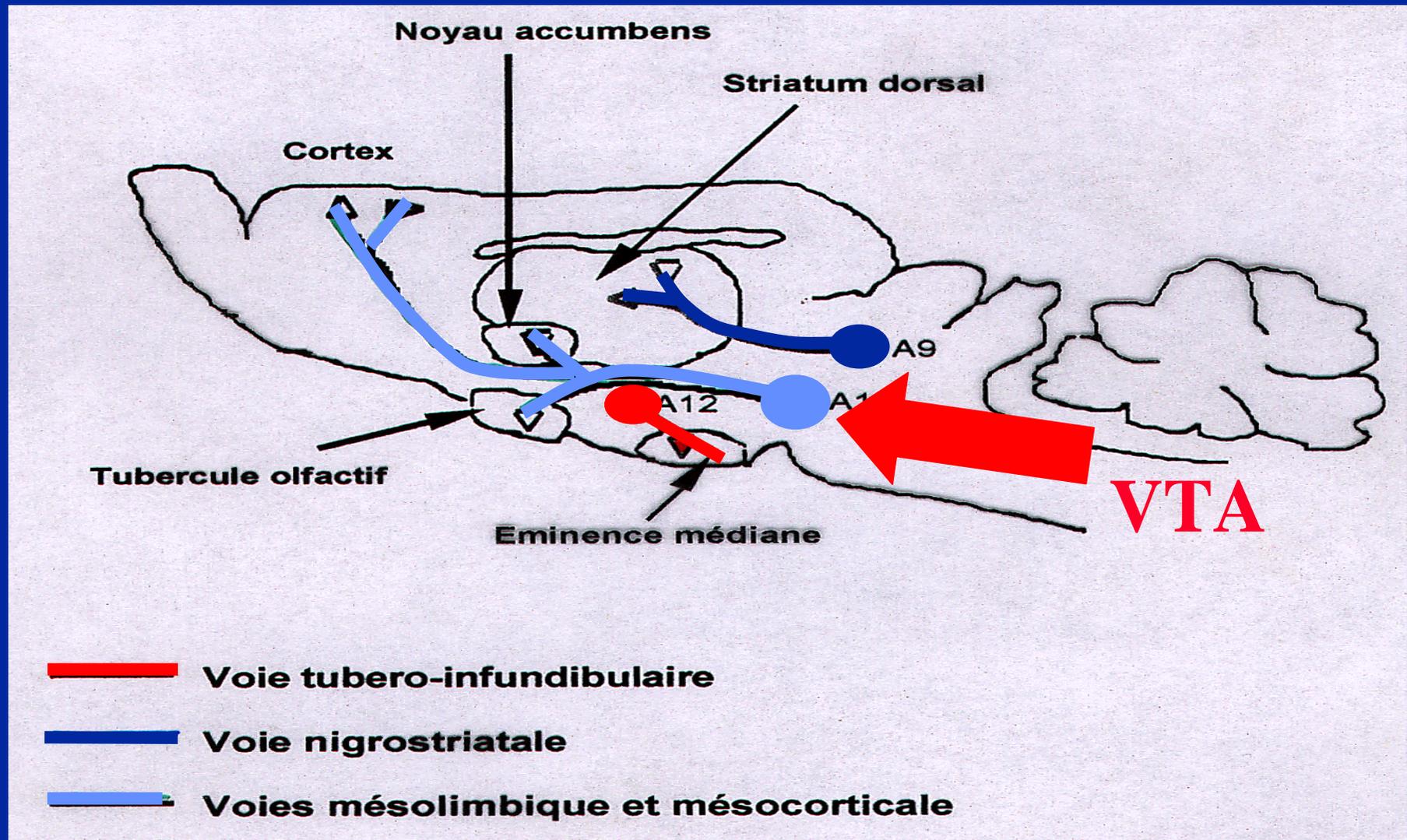


ORGANES d'ALCOOLIQUE

Effets DE L'ALCOOL INDUSTRIEL



Voies dopaminergiques



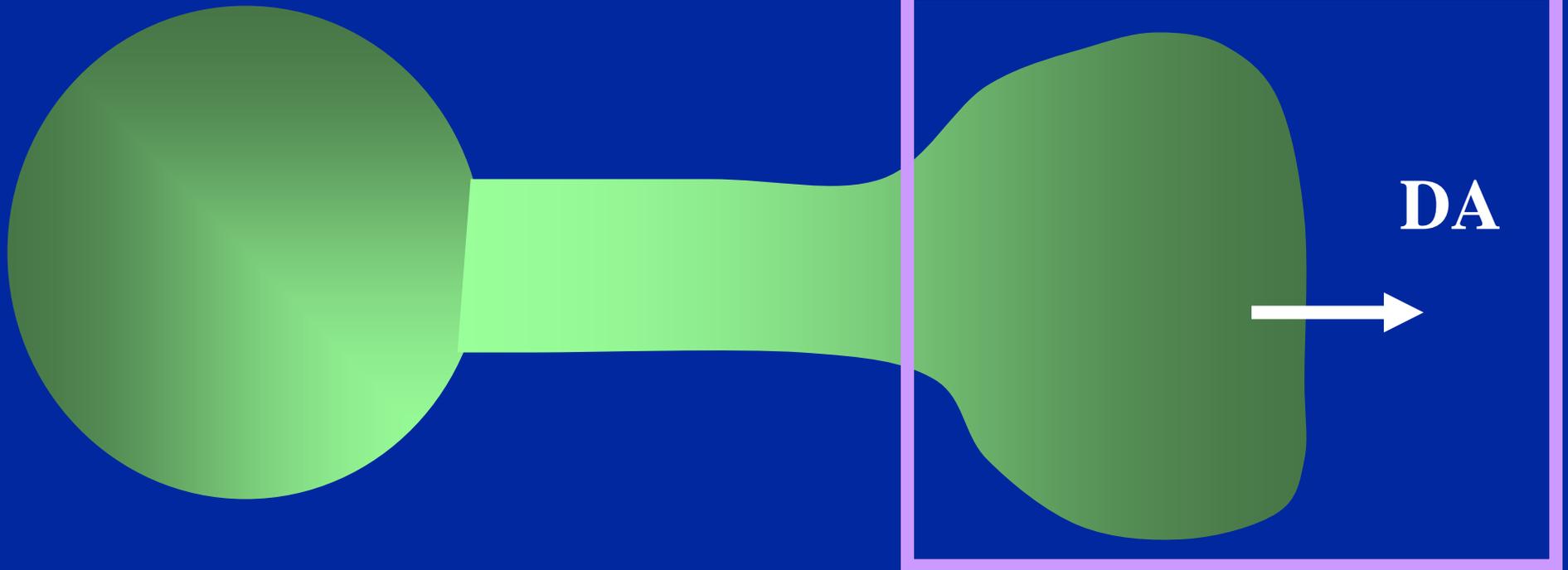
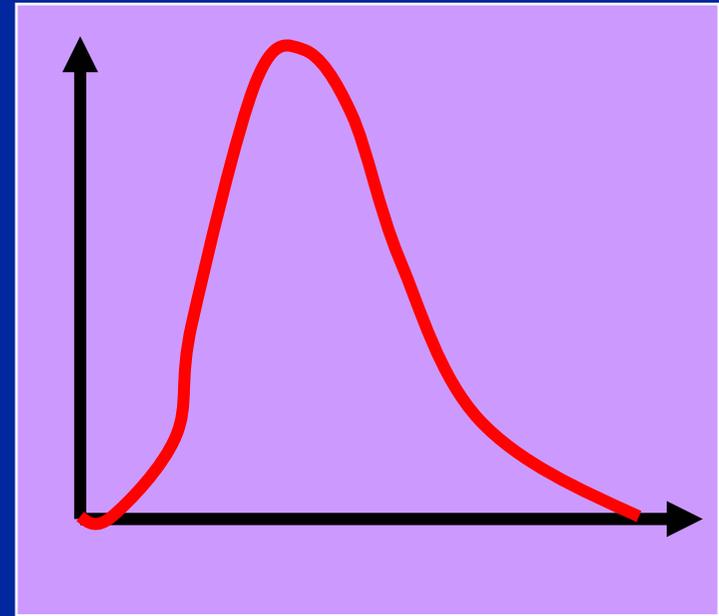
Substances psychoactives responsables d'une addiction

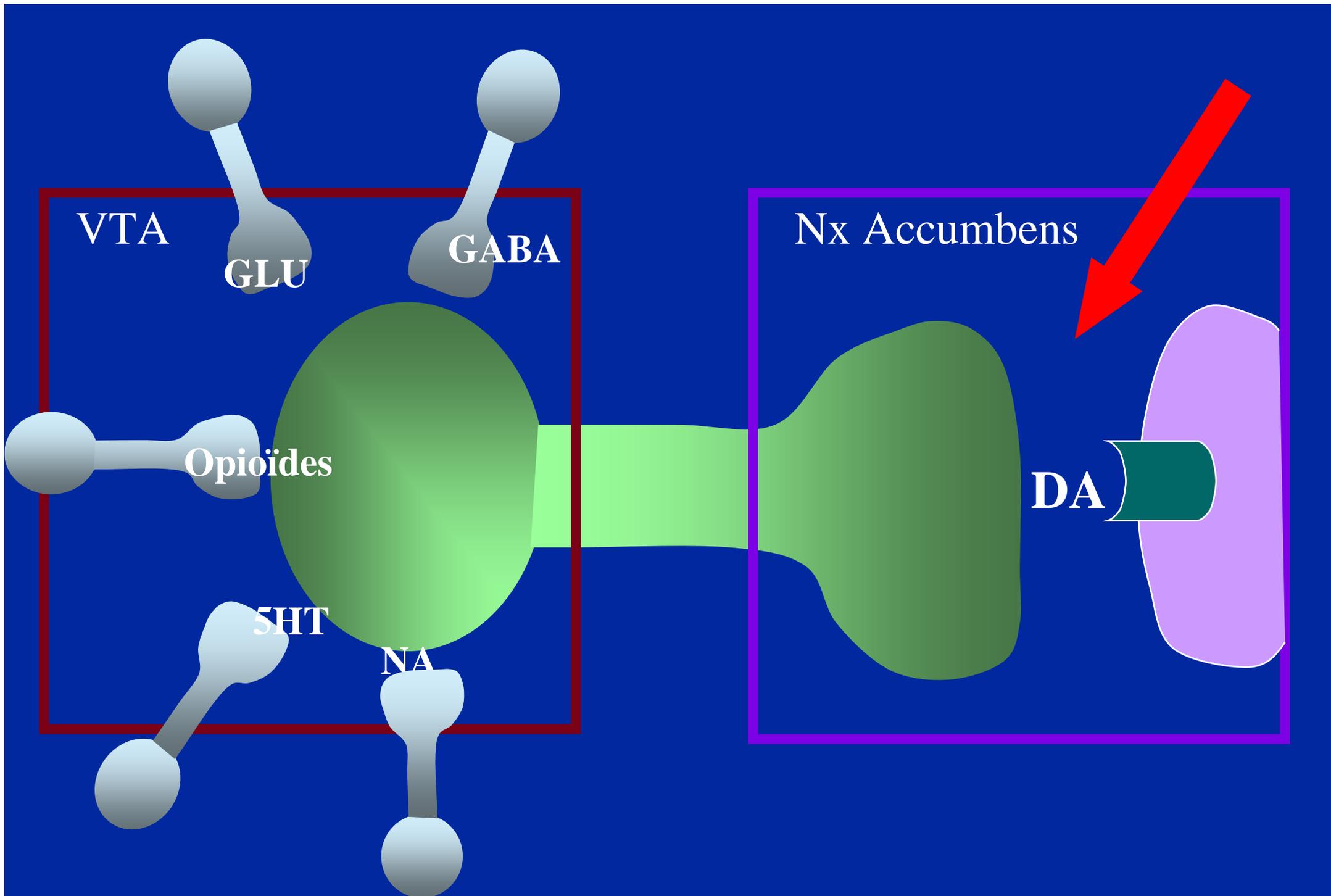
- opiacés
- amphétamines
- cocaïne
- nicotine
- alcool
- cannabis



**Une voie finale commune :
voie dopaminergique mésolimbique**

Substance psychostimulante





Traitement pharmacologique de l'addiction :

3 types d'approches possibles

- **traitement de substitution :**

mimer l'effet de la substance dans des conditions socialement acceptables

- **traitement du syndrome de sevrage**

Diminuer les symptômes liés au sevrage (anxiété, troubles de l'humeur, douleur,...)

- **traitement physiopathologique : « anti-craving » :**

Diminuer le besoin et l'envie de drogue

Cibles pharmacologiques : voies moléculaires de l'addiction

Traitement de l'addiction et modulation dopaminergique

- **modulation du système de recapture :**

- bupropion (ZYBAN)
- méthylphénidate (RITALINE)
- GBR 12909

- **modulation des récepteurs :**

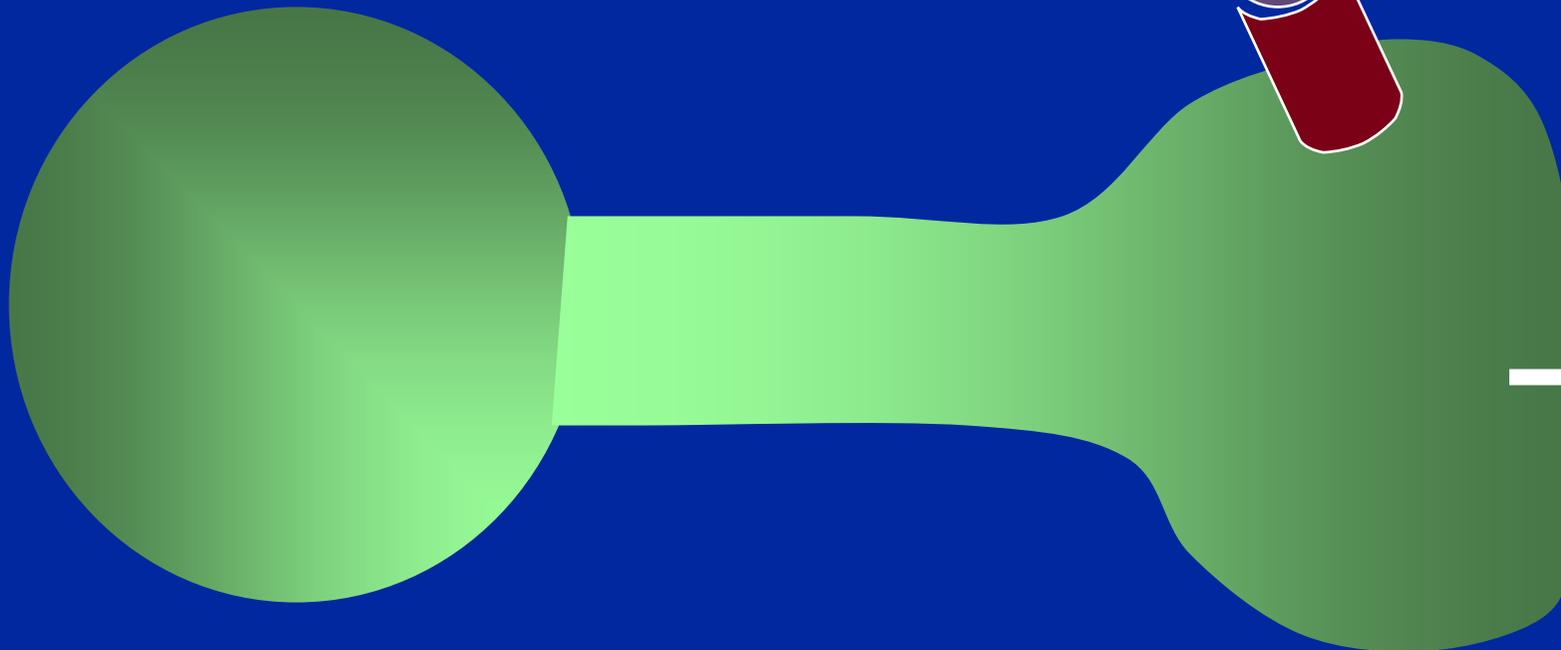
- agonistes
- antagonistes
- agonistes partiels

Substances opioïdes

alcool



Naltrexone



DA

Traitement de l'addiction et modulation opioïde

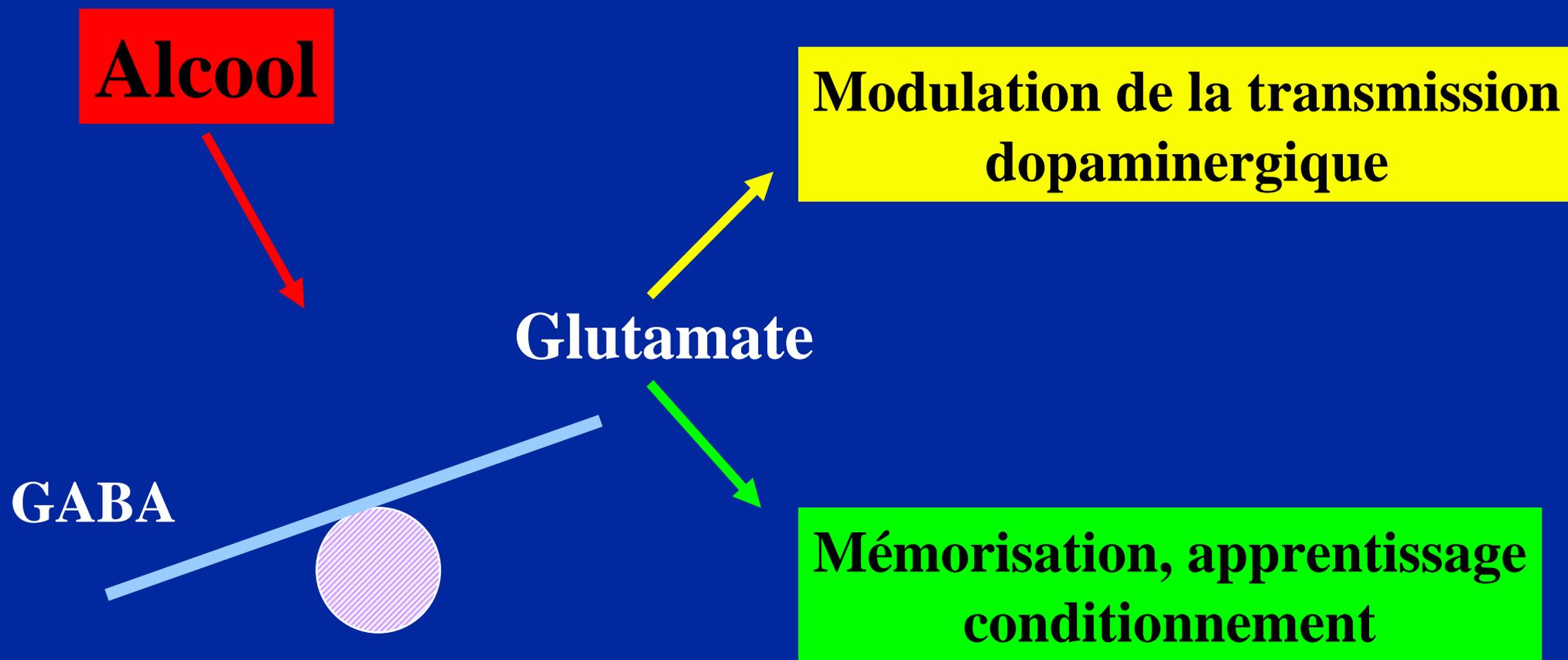
- **naltrexone**

- **REVIA** (dépendance à l'alcool)
- **NALOREX** (dépendance aux opioïdes)

- **naloxone**

- **nalméfène**

Traitement de l'addiction et modulation glutamatergique



Traitement de l'addiction et modulation glutamatergique

Antagonistes des récepteurs NMDA

- **acamprosate**
 - **AOTAL** (dépendance à l'alcool)
- **mémantine**
- **amantadine**

Traitement de l'addiction et modulation sérotoninergique

- **modulation de la transmission :**

- inhibiteur de la recapture
- inhibiteur de la MAO-A

- **modulation des récepteurs :**

- agoniste 5-HT_{1A} : buspirone
- **antagoniste 5-HT₃ : ondansétron**

Traitement de l'addiction et modulation noradrénergique

- **modulation de la transmission :**
 - **bupropion (ZYBAN)**
- **modulation des récepteurs :**
 - **agonistes alpha-2 : clonidine**
 - **antagonistes : béta-bloquants**

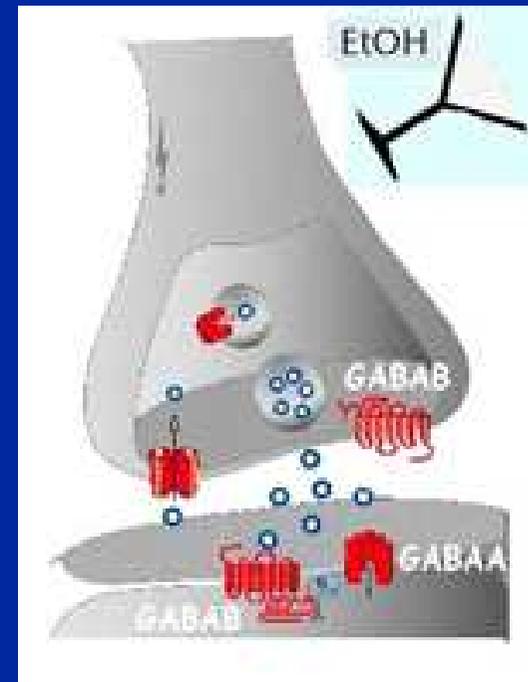
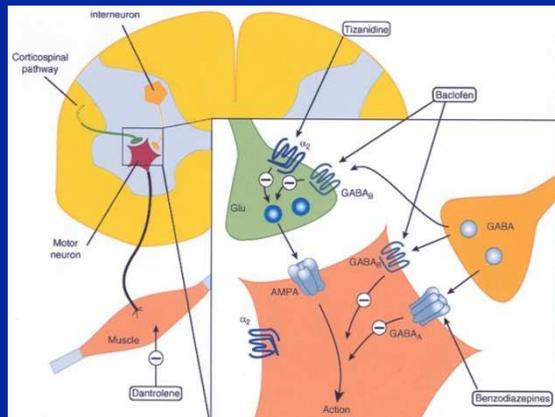
Traitement de l'addiction et modulation GABA

- **agonistes GABA-A**
Benzodiazépines
- **agonistes GABA-B**
Baclofène

**Effet
Anti-craving**

**Effet de
substitution**

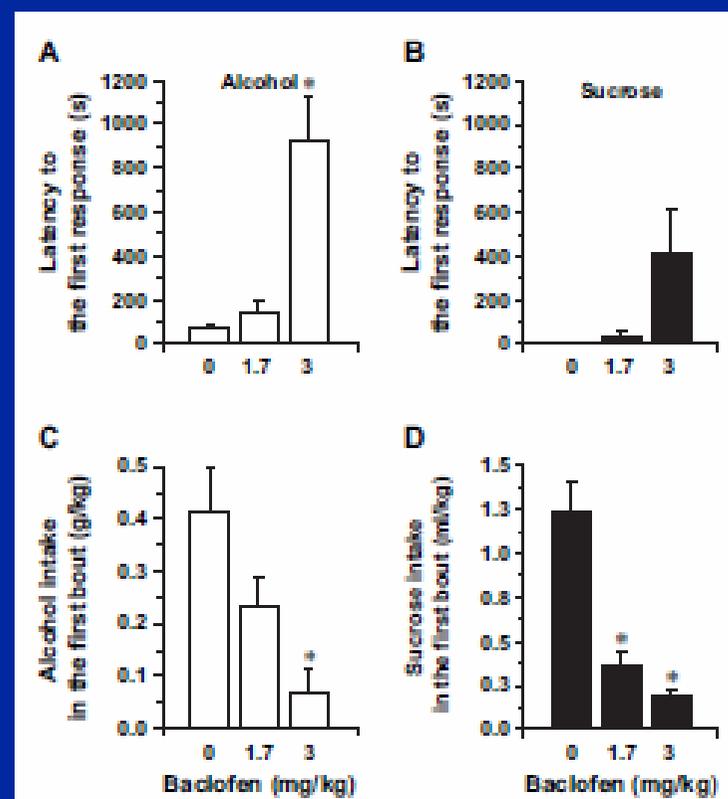
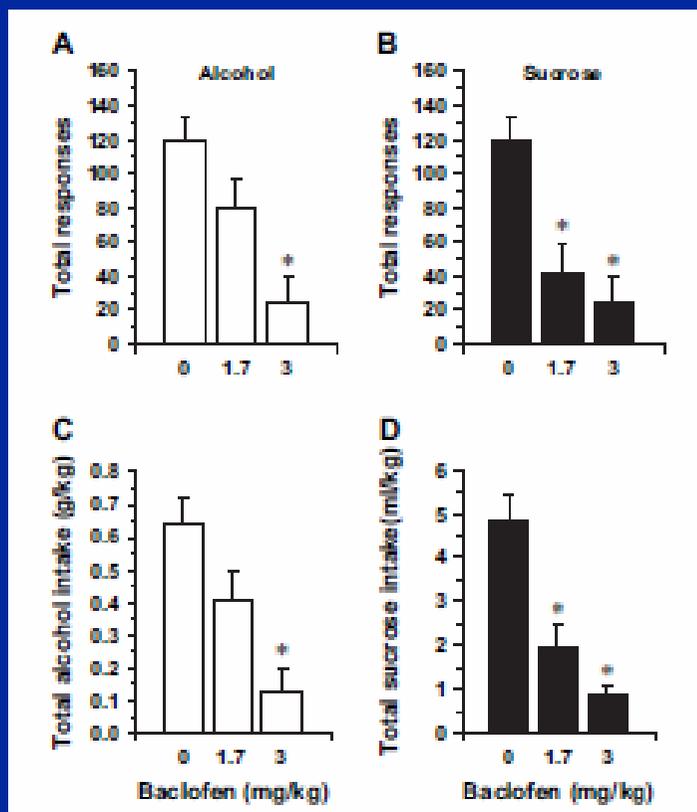
Baclofène



**Effet
Anti-sevrage**

Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats

Paola Maccioni^a, Salvatore Serra^a, Giovanni Vacca^a,
Alessandro Orrù^a, Daniela Pes^a, Roberta Agabio^a, Giovanni Addolorato^b,
Mauro A. M. Carai^c, Gian Luigi Gessa^c, Giancarlo Colombo^{c,*}

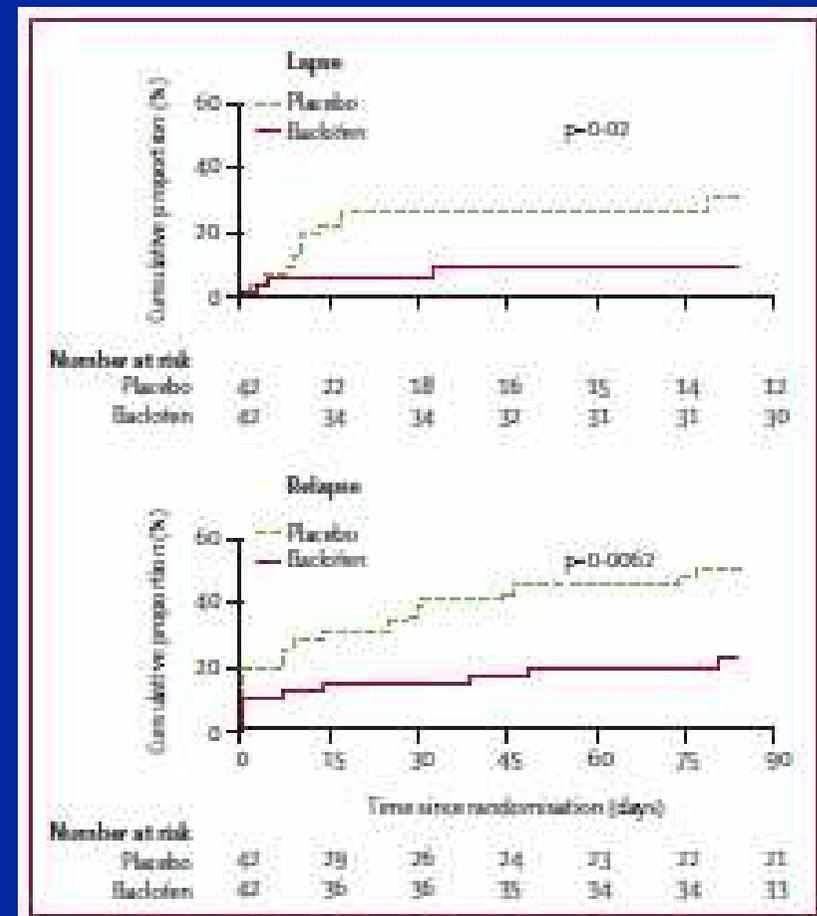
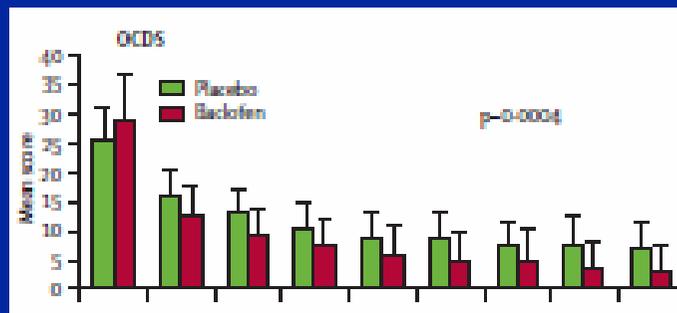
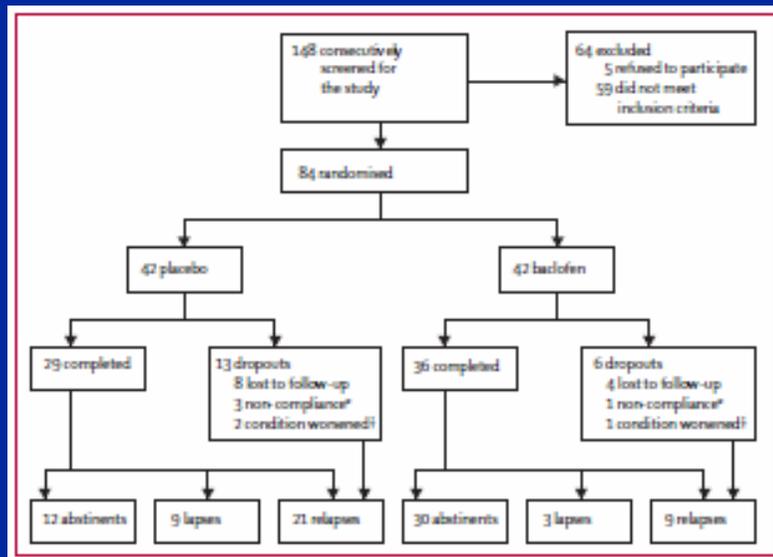


Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study

30 mg/j
N=84

Giovanni Addolorato, Lorenzo Leggio, Anna Ferrulli, Silvia Cardone, Luisa Vonghia, Antonio Mirijello, Ludivica Abenavoli, Cristina D'Angelo, Fabio Caputo, Antonella Zambon, Paul SHaber, Giovanni Gasbarrini

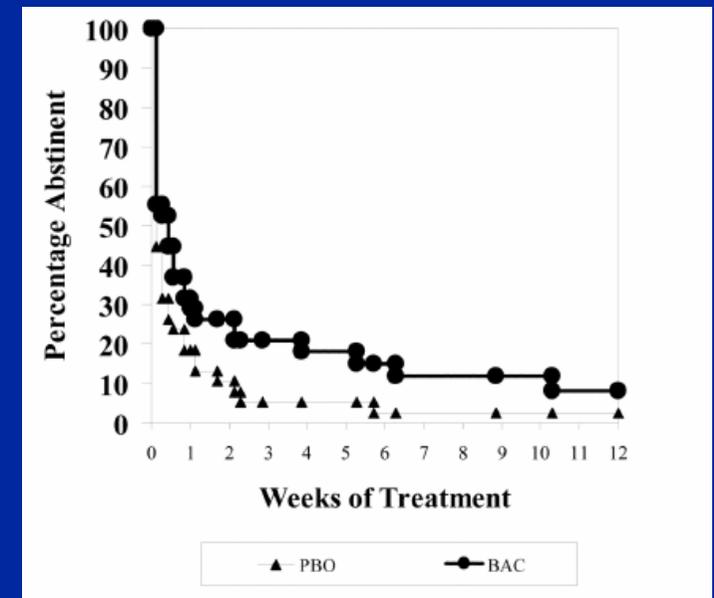
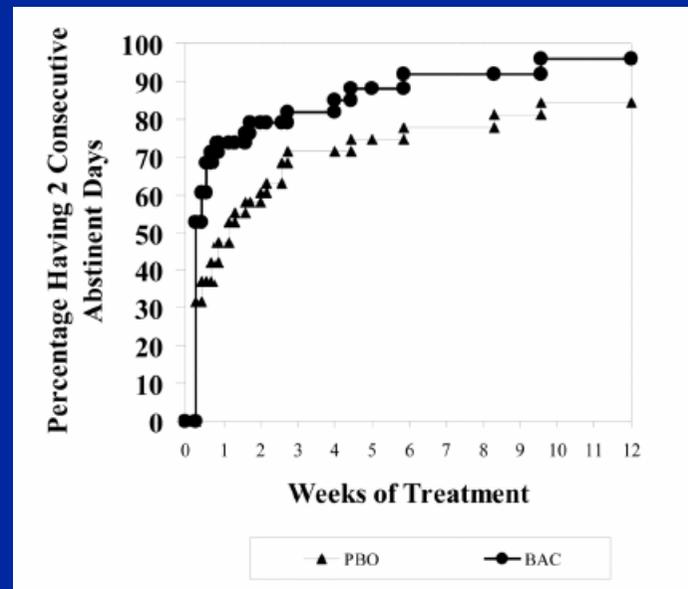
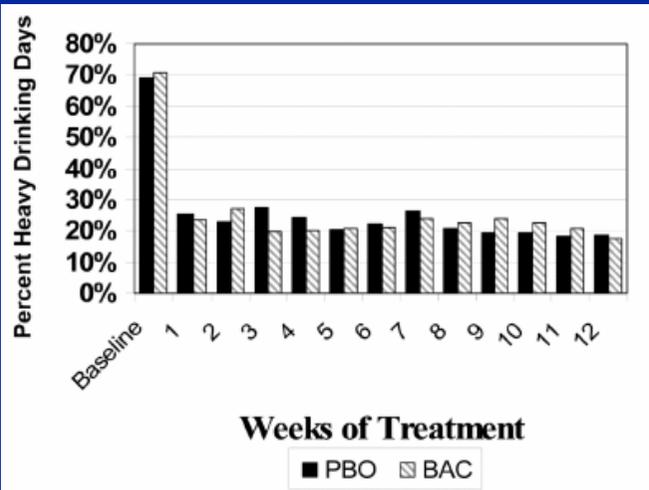
Lancet 2007; 370: 1915-22



Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

James C Garbutt, M.D., Alexei B Kampov-Polevoy, M.D., Ph.D., Robert Gallop, Ph.D., Linda Kalka-Juhl, and Barbara A. Flannery, Ph.D.

30 mg/j
N=80



TREATMENT

Dose–Response Effect of Baclofen in Reducing Daily Alcohol Intake in Alcohol Dependence: Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Giovanni Addolorato^{1,*}, Lorenzo Leggio^{1,2}, Anna Ferrulli¹, Silvia Cardone¹, Giorgio Bedogni³, Fabio Caputo⁴, Giovanni Gasbarrini¹, Raffaele Landolfi¹ and the Baclofen Study Group

Table 2. Baseline characteristics of study participants

	Baclofen 10 mg t.i.d. (n = 14)	Baclofen 20 mg t.i.d. (n = 14)	Placebo (n = 14)
Age (years)	45.6 (32.0–60.0)	43.1 (30.0–57.0)	43.1 (23.0–59.0)
Men	12 (86%)	9 (64%)	11 (78%)
Married	8 (57%)	6 (43%)	5 (36%)
Education (≥ 13 years)	4 (28%)	9 (64%)	10 (71%)
Employed	8 (57%)	8 (57%)	6 (43%)

Table 4. Average number of drinks per day before and after randomization

	Average number of drinks (95% confidence intervals)	
	Pre-randomization	Post-randomization
Placebo	11.98 (9.05–14.91)	0.55 (0.40–0.70)
Baclofen 10 mg t.i.d.	13.91 (10.37–17.46)	0.30 (0.21–0.39)
Baclofen 20 mg t.i.d.	9.65 (7.30–12.01)	0.14 (0.09–0.19)

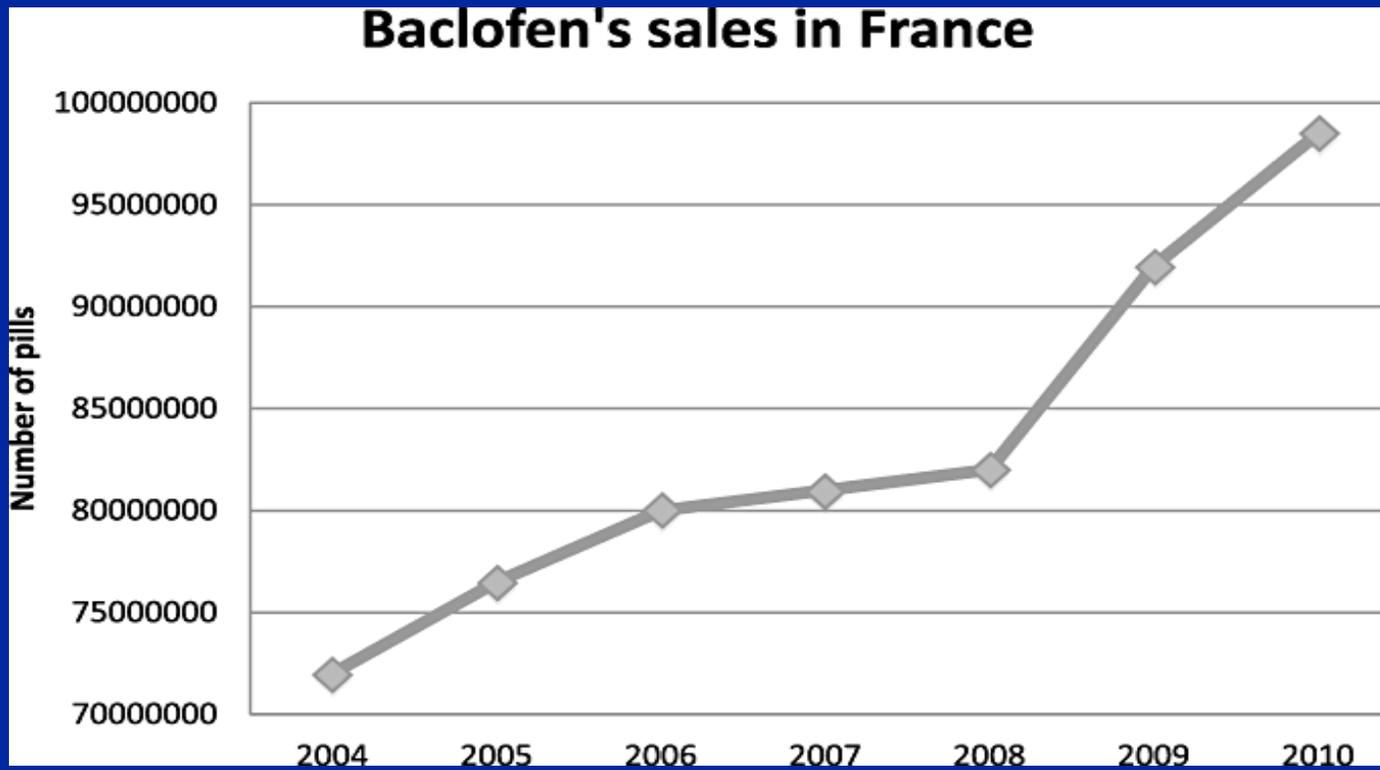
Table 3. Effect of baclofen on alcohol consumption

	Incidence rate ratio (95% confidence intervals)
Baclofen 10 mg t.i.d. ^a	1.16 (0.92–1.46)
Baclofen 20 mg t.i.d. ^a	0.81 (0.64–1.02)
Start of trial (Day ≥ 28)	0.05* (0.04–0.05)
Baclofen 10 mg t.i.d. after start of the trial ^a	0.47* (0.36–0.61)
Baclofen 20 mg t.i.d. after start of the trial ^a	0.32* (0.23–0.44)

High-Dose Baclofen for Suppression of Alcohol Dependence

Olivier Amais

ALCOHOL - DEPENDENCE: THE CURRENT FRENCH CRAZE FOR BACLOFEN



Addiction

Volume 107, Issue 4, pages 848-849, 11 FEB 2012 DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03752.x

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2011.03752.x/full#f1>

TREATMENT

Abstinence and 'Low-Risk' Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among 'High-Risk' Drinkers

Laurent Rigal^{1,*}, Constance Alexandre-Dubroeuq¹, Renaud de Beaurepaire², Claire Le Jeunne³ and Philippe Jaury¹

Table 1. Patient characteristics and their associations with outcome measures

	Description % among patients analysed (<i>n</i> = 132)	Association with full abstinence			Association with no or 'low-risk' consumption		
		% among abstinent patients (<i>n</i> = 78)	% among non-abstinent patients	<i>P</i> -value*	% among patients with no or 'low-risk' consumption (<i>n</i> = 106)	% among patients with above 'low-risk' consumption	<i>P</i> -value*
Any psychiatric disorders	80	12	48	0.0007	4	24	0.02
Anxiety disorders	75	15	49	0.0005	6	24	0.02
Depression disorder	56	—	—	—	—	—	—
Bipolar disorder	11	—	—	—	—	—	—
Psychosis	11	—	—	—	—	—	—
Other psychiatric disorders	28	—	—	—	—	—	—
Any addictive behaviours	29	—	—	—	—	—	—
Eating disorders	11	37	71	0.01	—	—	—
Any psychotropic drugs	77	23	46	0.03	—	—	—
Anxiolytics	64	23	51	0.002	—	—	—
Antidepressants	44	28	57	0.0009	—	—	—
Mood stabilizers	9	—	—	—	—	—	—
Neuroleptics	11	—	—	—	—	—	—

*Only the figures related to a significant association are presented.

Point d'information

Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : actualisation

Par conséquent, le traitement par baclofène ne peut être envisagé qu'au cas par cas, prescrit et surveillé par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance avec une adaptation posologique individuelle et une surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la survenue des effets indésirables.

L'interprétation de ce bilan de pharmacovigilance doit prendre en compte une sous-notification probablement très importante des effets indésirables du baclofène lors de la prise en charge de l'alcoolodépendance. Compte tenu de cette sous-notification, il n'existe pas actuellement de signal remettant en cause la poursuite de cette utilisation. Une meilleure connaissance du profil de sécurité d'emploi du baclofène reste absolument nécessaire et justifie de maintenir une surveillance très active.

Dans l'attente de la mise en vigueur du dispositif de recommandations temporaires d'utilisation (RTU), prévu par la Loi du 29 décembre 2011, qui pourra, si elle est justifiée, donner un cadre cohérent à la prescription du baclofène hors AMM, l'Afssaps recommande que la prescription et la prise en charge soient effectuées par des médecins formés et impliqués dans la prise en charge de l'alcoolodépendance qu'il s'agisse de psychiatres, d'addictologues, d'alcoologues ou de généralistes, idéalement de manière pluridisciplinaire*.

Une première en France

CAMTEA : Consultations d'Avis Multidisciplinaires et Traitements d'Exception en Addictologie

ADDICTOLOGIE

Thérapie 2010 Novembre-Décembre; 65 (6): 511-518
DOI: [10.2515/therapie/2010073](https://doi.org/10.2515/therapie/2010073)

© 2010 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène

Benjamin Rolland^{1,2,4}, Sylvie Deheul^{2,3}, Thierry Danel¹, Régis Bordet^{2,3} et Olivier Cottencin^{1,4}

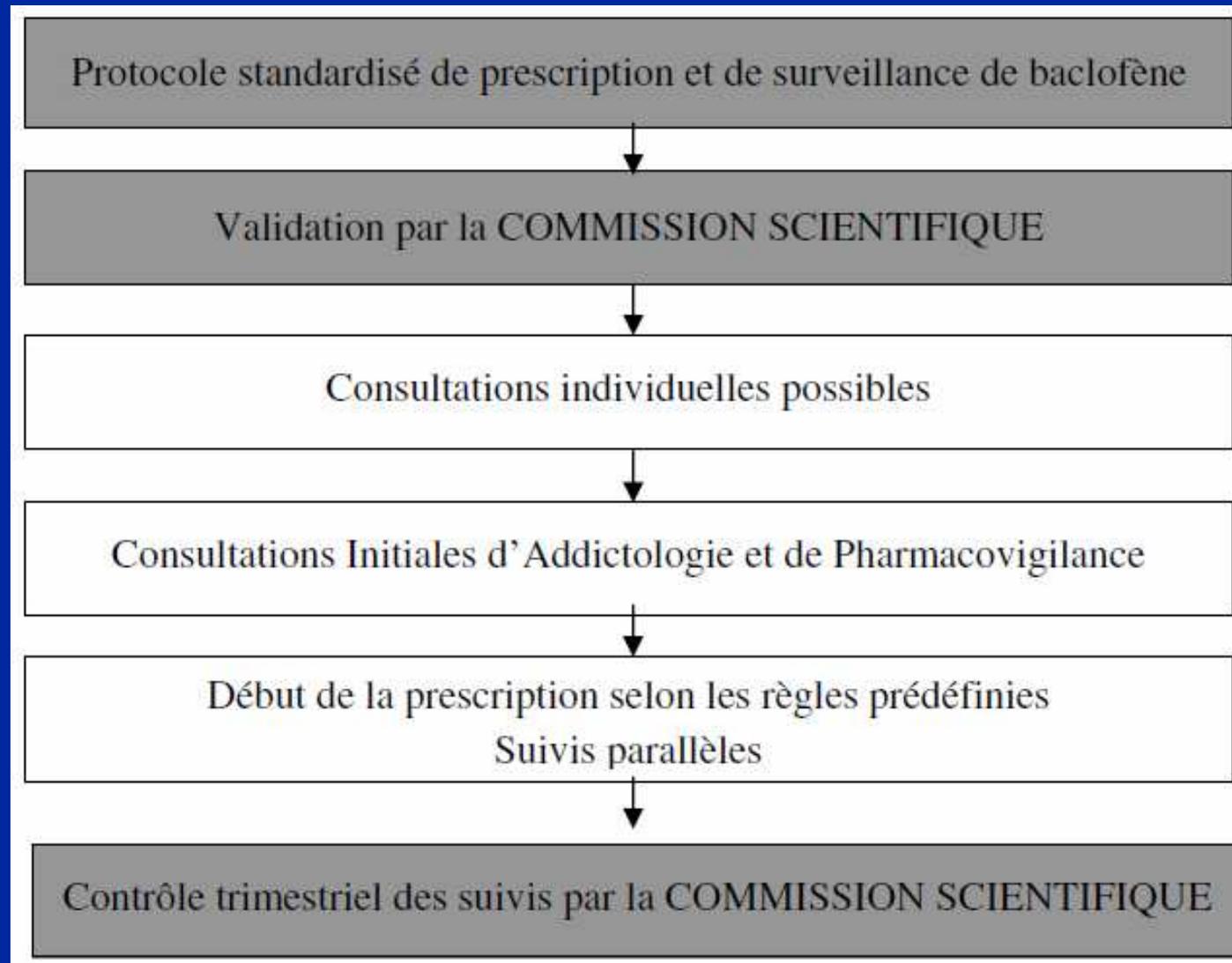
1 Service d'Addictologie, Université Lille Nord de France, CHRU, Lille, France

2 Département de Pharmacologie Médicale et Pharmacovigilance, Université Lille Nord de France, CHRU, Lille, France

3 Centre d'Addictovigilance, Université Lille Nord de France, CHRU, Lille, France

4 Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, CNRS-FRE 329, Lille, France

Organisation de la CAMTEA





Clonazepam : Du bon usage à la prescription

R. Bordet

Mise au point

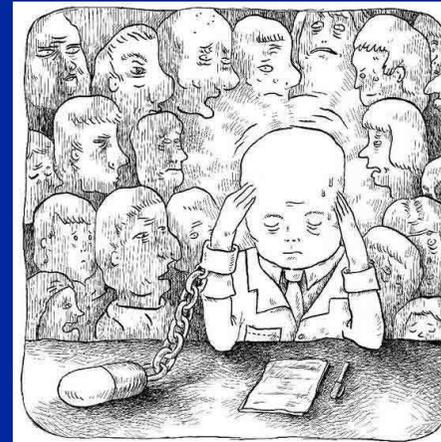
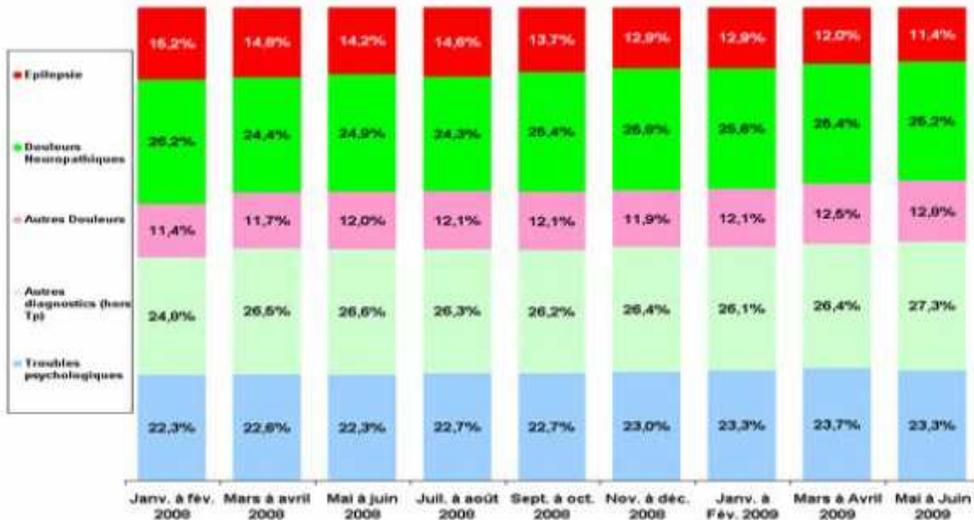
Clonazéпам (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM
(notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil)

1.1 - LES PRESCRIPTIONS DE RIVOTRIL PAR INDICATION
Médecins Généralistes - janvier 2008 à juin 2009

Liminaire: l'ensemble des parts de marché sont exprimées sur un TOTAL RIVOTRIL France entière

TOTAL P^{ce}
RIVOTRIL
MG

345 533 345 914 357 966 273 522 372 900 315 972 323 911 350 157 344 880



Mise au point

Clonazéпам (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM
(notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil)

- Le clonazéпам (Rivotril®) est uniquement indiqué dans le traitement de l'épilepsie.
 - Pour les patients traités hors AMM, il est recommandé de réévaluer la prise en charge thérapeutique et d'arrêter le traitement par clonazéпам.
 - En effet, **le rapport bénéfice/risque du clonazéпам n'est établi ni dans le traitement de la douleur, ni dans les indications habituelles des autres benzodiazépines**, notamment l'anxiété et les troubles du sommeil.
-
- **Arrêter le traitement très progressivement**, particulièrement chez les utilisateurs au long cours ;
 - Adapter le rythme de réduction de la dose à la situation de chaque patient (la durée du sevrage s'étend habituellement de 4 à 10 semaines) ;
 - Accompagner régulièrement le patient (consultations dédiées, soutien psychologique), y compris pendant plusieurs mois après l'arrêt total du clonazéпам.
-
- **Durée de prescription limitée à 12 semaines sur ordonnance sécurisée.**
 - **A compter du 15 mars 2012 : prescription initiale et renouvellement annuel réservés aux neurologues et aux pédiatres**, renouvellements intermédiaires par tout médecin.

Que proposer après l'arrêt du clonazépam ?

La prise en charge des différentes situations pour lesquelles le clonazépam a été arrêté doit s'appuyer sur les recommandations professionnelles et institutionnelles disponibles (voir bibliographie).

- **Les troubles anxieux**
 - La prise en charge des troubles anxieux repose sur une démarche diagnostique. Il est important de distinguer les troubles anxieux caractérisés de l'anxiété normale et des symptômes anxieux.
 - Le traitement des troubles anxieux caractérisés met en jeu des thérapies non médicamenteuses, et le cas échéant des traitements médicamenteux autres que les benzodiazépines.
 - Les benzodiazépines autres que le clonazépam ne sont indiquées que lorsqu'un contrôle rapide des symptômes de l'anxiété est nécessaire. La durée maximale de traitement est de 12 semaines sevrage progressif inclus.
- **Les troubles du sommeil**
 - Aucun médicament n'a l'indication « insomnie chronique ».
 - L'association de plusieurs médicaments à effet sédatif est à éviter.
 - Il est recommandé de rappeler au patient les règles élémentaires de régulation du cycle éveil-sommeil et de l'aider à les appliquer. Un accompagnement non médicamenteux peut être mis en place.
- **La douleur**
 - Il n'a jamais été démontré d'action antalgique propre des benzodiazépines.
 - La prise en charge des douleurs doit être globale et repose sur l'association de mesures pharmacologiques et non pharmacologiques.
 - Plusieurs substances actives ont une AMM dans les douleurs neuropathiques : certains antidépresseurs tricycliques ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, certains antiépileptiques, des dispositifs cutanés de lidocaïne ou de capsaïcine.