

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2018

par

**Jean Imbert**

né le 26 janvier 1990 à Paris

**Changement de paradigme de la prise en charge de l'alcoolodépendance (de l'abstinence à la réduction des risques) : étude de l'évolution des pratiques et place du pharmacien face au cas particulier de la délivrance de baclofène**

Thèse codirigée par M. le Dr André Nguyen

et

M<sup>me</sup> la Pr Catherine Fagnère

Examineurs de la thèse :

M. Franck SAINT-MARCOUX, *Professeur de Toxicologie*

M<sup>me</sup> Catherine FAGNÈRE, *Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique*

M. André NGUYEN, *Pharmacien coordonnateur AddictLim*

M<sup>me</sup> Isabelle PAILLER, *Pharmacienne titulaire d'officine à Bellac (87)*

M. Jean-Bernard FERAL, *Pharmacien commandant au SDIS12*

Président

Juge

Juge

Juge

Juge





# Thèse d'exercice

**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2018

par

**Jean Imbert**

né le 26 janvier 1990 à Paris

**Changement de paradigme de la prise en charge de l'alcoolodépendance (de l'abstinence à la réduction des risques) : étude de l'évolution des pratiques et place du pharmacien face au cas particulier de la délivrance de baclofène**

Thèse codirigée par M. le Dr André Nguyen

et

M<sup>me</sup> la Pr Catherine Fagnère

Examineurs de la thèse :

M. Franck SAINT-MARCOUX, *Professeur de Toxicologie*

Président

M<sup>me</sup> Catherine FAGNÈRE, *Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique*

Juge

M. André NGUYEN, *Pharmacien coordonnateur AddictLim*

Juge

M<sup>me</sup> Isabelle PAILLER, *Pharmacienne titulaire d'officine à Bellac (87)*

Juge

M. Jean-Bernard FERAL, *Pharmacien commandant au SDIS12*

Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

**DOYEN DE LA FACULTE :**

Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX

**VICE DOYEN :**

Madame le Professeur Catherine FAGNÈRE

**ASSESEURS :**

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ

Monsieur le Professeur Serge BATTU

**PROFESSEURS :**

**BATTU** Serge

CHIMIE ANALYTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**DESMOULIERE** Alexis

PHYSIOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**FAGNERE** Catherine

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE

**LIAGRE** Bertrand

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MAMBU** Lengo

PHARMACOGNOSIE

**ROUSSEAU** Annick

BIOSTATISTIQUE

**TROUILLAS** Patrick

CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

**VIANA** Marylène

PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES :**

**PICARD** Nicolas

PHARMACOLOGIE

**ROGEZ** Sylvie

BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

**SAINT-MARCOUX** Franck

TOXICOLOGIE

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**CHAUZEIX** Jasmine

HEMATOLOGIE

(Renouvelé jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre 2018)



**JOST** Jérémy

PHARMACIE CLINIQUE  
(1<sup>er</sup> novembre 2016 pour 2 ans)

**MAITRES DE CONFERENCES :**

**BASLY** Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine

PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**CHEMIN** Guillaume

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**CLEDAT** Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**COURTIOUX** Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSEE** Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-  
IMMUNOLOGIE

**DEMIOT** Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

**FROISSARD** Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**GRIMAUD** Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU  
MEDICAMENT

**JAMBUT** Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**LABROUSSE** Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**LEGER** David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARION-THORE** Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**MARRE-FOURNIER** Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MERCIER** Aurélien

PARASITOLOGIE

**MILLOT** Marion

PHARMACOGNOSIE

**MOREAU** Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-  
IMMUNOLOGIE

**MUSUAMBA TSHINANU** Flora

PHARMACOLOGIE

**PASCAUD** Patricia

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX  
CERAMIQUES

**POUGET** Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**VIGNOLES** Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**BONNET** Julien

PHARMACOLOGIE  
(01.10.2016 au 31.08.2018)

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

**DREYFUSS** Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

**MOESCH** Christian

(1<sup>er</sup> janvier 2017 - 1<sup>er</sup> janvier 2019)

## Remerciements

---

À tous ceux qui, à la faculté, dans le monde associatif ou dans ma naissante vie professionnelle, m'ont un jour apporté leur aide ou leur soutien, je voudrais dire merci. La toute relative « réussite » de mes études et des quelques projets annexes qui les ont ponctuées, je vous la dois aussi.

À Limoges, merci d'être et d'avoir été la plus belle des villes et des facultés de France. Pour la fierté de porter tes couleurs, de crier haut et fort mon appartenance à la plus grande des petites facs, merci.

### **À Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Bien que n'ayant pas été le plus assidu des étudiants de la faculté, votre bienveillance, la qualité de vos enseignements et l'intérêt que j'avais pour votre matière ont conditionné le fait de vous choisir pour présider ma thèse.

### **Au Docteur André Nguyen,**

Merci d'avoir accepté de diriger d'abord, puis de codiriger ce travail de thèse. La qualité, la simplicité de nos échanges et de nos discussions au début et au cours de ce travail de rédaction m'ont permis d'écrire de façon tout à fait décomplexée sur un sujet potentiellement polémique. Pour la qualité de vos interventions de la deuxième à la dernière année du cursus pharmacie de la faculté Limoges, les étudiants vous doivent beaucoup. Pour vos engagements et vos activités professionnelles, c'est le futur du métier de pharmacien qui, selon moi, vous doit beaucoup.

### **À Madame la Professeure Catherine Fagnère,**

Je vous remercie d'avoir accepté si simplement de codiriger mon travail. Merci pour l'ensemble des échanges que nous avons eu l'occasion d'avoir pendant mes quelques années d'étude, merci pour votre engagement – voire même votre dévouement – pour les étudiants en pharmacie de la plus belle ville de France : Limoges. Merci d'avoir été une des premières figures dirigeantes de la faculté à réellement écouter l'avis des étudiants élus ou non, avec pour seul but l'amélioration de la qualité de notre formation, et son ancrage dans la réalité du monde professionnel.

**Au Docteur Isabelle Pailier,**

Merci pour le réel plaisir de te voir juger mon travail. Merci d'avoir été ma maitre de stage de la (deuxième) première à la troisième année. Tour à tour employeur, maitre de stage ou coach de thèse, merci pour tes enseignements, ton expérience, tes relectures, les repas bellachons et les mojitos en pays Royannais. La « Bellac connexion » entre nos deux familles perdue et se « charente-maritimise» de plus en plus mais qu'importe ! Merci pour ta présence dans ce jury, que je n'aurais jamais osé imaginer si idéal.

**Au Docteur Commandant Jean-Bernard Féral,**

Si je n'aborderai pas dans ce manuscrit la légende entourant ce bureau que tu m'as vendu en première année et grâce auquel – et uniquement grâce à lui évidemment – j'ai vaillamment accroché la 37<sup>e</sup> place du concours de première année de pharmacie, je pense pouvoir te remercier pour ta présence depuis : aux repas de famille, sur les photos de famille, pendant nos vacances de famille, nos voyages de famille, nos coronas de famille, et pour ces quelques week-end « des familles » que l'on a su partager. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

À mon entourage, à ceux qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours ~~chaotique~~, je voudrais dire merci :

### **Merci à ma famille,**

Ma mère Claire, mon père Jean-Louis et mes deux sœurs Camille et Mathilde, je veux vous dire merci. Aux deux premiers pour la vie expatriée que vous nous avez permis de vivre, pour votre confiance, votre patience surtout et pour ne pas avoir tenté de mettre un terme à mes tribulations associatives et estudiantines. D'avoir compris qu'elles étaient nécessaires à mon équilibre, qu'elles m'ont aidé à me construire tout autant qu'elles ont empêché ma réussite à quasi toutes mes premières sessions. Pour votre courage face aux épreuves et votre force de caractère. D'avoir toujours tout fait, tout sacrifié pour notre équilibre et notre bien-être qui est réel et dont nous sommes je le sais tous les trois reconnaissants.

À Corinne, Guillaume et Stéphanie. Incroyablement rassurant de pouvoir compter sur une deuxième mère, un premier frère et une troisième sœur ! Cette vie en Charente-Aquitaine nous rapproche encore plus et j'en suis le premier ravi. Merci pour votre soutien continu !

À mes oncles et tantes : Danièle, Denise, Titou, Véronique, Marc, les deux Patrick, et un merci particulier à Philippe, sans doute le seul à avoir assez de mauvaise foi pour n'avoir jamais douté de ma réussite aux examens !

À celles et ceux qui ne sont malheureusement plus là mais qui j'espère sont fiers de moi là-haut, entre deux belottes ou parties de chasse avec Chirac, Cresson et Mitterrand.

### **Merci à mes amis,**

En tête desquels figurera toujours le noyau dur qui a porté mes premières années : Landry pour l'ensemble de ton œuvre et Laura La P. pour nous avoir supporté coûte que coûte. Les kilomètres nous éloignent mais je veux croire que notre amitié y résistera. À Gluco ensuite, entré plus tard dans la troupe, à qui je dois plus que probablement la réussite de mes révisions en deuxième première année.

Aux vieux de Limoges : Étienne (inoubliable accueil avant même d'être inscrit à la faculté), Sophie (idem, plus les cours de première année les mieux rédigés et les plus fidèles de l'histoire des cours de première année), JB (encore !), Alex Bois et Hélène (puisque entre autres choses je crois savoir que je vous dois d'avoir vécu un soir de Crit en 2009 à Chamrousse, en plein milieu de la première année la plus ratée de l'histoire des premières années).

À l'ensemble des copains limougeaux qui mettent une majuscule au mot Fête. Trop de souvenirs, trop d'anecdotes à écrire un jour (en anonymisant les protagonistes évidemment) ! En espérant n'en oublier aucun : JC, Denis, LaToch, Charlotte, Goum's, Juliette, Guillaume, Milou, Capu, Simon, Manon, Théophile. Les plus jeunes Dart', Guittard, Damien (l'élève a bien vite dépassé le maître, ~~et pas que sur la balance~~), Penot, Thibault, PM. Un merci particulier pour nos années communes à Frédéric, qui sait déjà je l'espère tout le bien que je pense de lui.

Aux Limougeaux un peu « hors pharma » qui ont aussi beaucoup compté pour moi : Décroche-connard-c'est-ton-dieu-emmanuel-joupe-qui-t'appelle, Flora, Benoit, Nyny, Lucho Gonzales, Paulo et Julie Valette, ce bon vieux Bij et ce bon vieux Groche. Ces soirées à la colocation me manquent encore aujourd'hui.

À celles et ceux des 23 autres facultés que je ne vois vraiment plus souvent mais que je n'oublie pas pour autant : King & Géraud & Yvananas de PXI, Fanny de Toulouse, Loulou & Tomtom de Caen, Martuc & P'tit Chat & Dauby & Gus & Schatte de Strasbourg, Marion & Vico de facultés désormais indéterminées, Fabio de Bordeaux, Stéphane de Nantes de ...Nantes, Louis & Spout & Patachouette & Mimi & Charlotte & Tim & Bast' de Tours, B2S & une pensée particulière pour Topsex de Grenoble, la première génération de princesses d'Angers aussi (Alex, Phuong, Béré, Clémentine...)... à ceux que j'oublie, aussi.

Aux copains de Charente-Aquitaine, merci d'avoir rendu si facile et agréable cette nouvelle vie : Côme, Jo, Gogo, Clara, Antoine, Nanar Charente'stone & Anna Ouakbah, Pierrou & Mathilde, Mathilde & Marius. Un merci particulier à Clairon la Baston l'adjointe de choc, pour m'avoir accueilli, supporté et bien formé en stage de P6. À Matthieu et Charly du wake park pour m'avoir demandé presque tous les jours pendant 2 ans si ma thèse était terminée... (ça y est !).

### **Merci à ces années associatives,**

À l'Amicale Corporative des Étudiants en Médecine et Pharmacie de Limoges (la plus belle des corpos), à Lou Critou (la plus folle des asso'), à l'Association Rencontres Pharma d'Hiver 2013 (l'asso la plus sérieuse mais responsable de la renaissance de l'évènement le plus inconscient de ma carrière), à la création de la fanfare Les P'tits Culs Ivres (à l'époque composée de copains, d'étudiants en médecine et pharmacie de Limoges ne se prenant pas la tête) et enfin à l'Association Nationale des Étudiants en Pharmacie de France (puisque il fallait passer par là pour s'accomplir et parce que pour que vive la Pharmacie, vive l'ANEPF !).

Aux membres de mon bureau du Chat de l'ANEPF 2014/2015 : mon président David, ce bon vieux Béber, La Tize, mon Robin-le-fils-de-chirurgien-anticapitaliste, Jeanne, Fred (encore !), Alicia, Mitch le nounours, Popo, Meuh, Lauranne, mon Chator 3000 sûr et valoch ! Merci à vous pour ces 9 mois d'un mandat tellement formateur ! Chouette expérience que l'engagement national pour représenter l'ensemble des étudiants en pharmacie de France !

**Merci aux équipes officinales que j'ai eu la chance de rencontrer, par ordre d'apparition,**

À la Pharmacie Imbert, à la Pharmacie Pailler, à la Pharmacie Carnot, à la Pharmacie Coiffe, à la Pharmacie de Saint-Georges-de-Didonne (merci pour tout Sabrina et Alicia !), à la Pharmacie du Golf, à la Pharmacie du Gua et à la Pharmacie de Cordouan. Avec une pensée particulière pour Jean-Claude, roi des préparateurs.

**Et un dernier merci pour toi Lauriane,**

D'être là à mes côtés (d'y rester !), de me supporter surtout, de m'avoir fait confiance en acceptant de te délocaliser toi aussi ici, et pour tout le reste évidemment. Tu es la meilleure des médecins mais tu ne le sais pas encore ! Je serai évidemment là à tes côtés pour la rédaction de ta thèse comme tu l'as toujours été pour l'écriture de la mienne, sans jugement ni pression, et merci aussi pour ça.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Introduction .....	20
I. Historique et épidémiologie de l'alcool-dépendance .....	22
I.1. Aspects historiques et économiques.....	22
I.1.1. Aspects historiques .....	22
I.1.2. Aspects économiques .....	26
I.2. Épidémiologie .....	28
II. Définitions .....	34
II.1. Addiction.....	34
II.2. Alcoolisme .....	35
II.2.1. Définitions quantitatives.....	35
II.2.2. Définitions partielles .....	35
II.2.3. Définitions globales .....	36
II.3. Usage nocif et abus .....	36
II.4. Dépendance .....	37
II.5. Troubles liés à l'utilisation de substance ou « <i>Substance Use Disorder</i> » .....	38
II.6. Mésusages de l'alcool selon les recommandations françaises 2014 de la SFA .....	39
II.6.1. Non-usage.....	40
II.6.2. Usage simple .....	41
II.6.3. Mésusage.....	41
II.7. Abstinence.....	45
II.8. Ivresse .....	45
II.9. <i>Binge drinking</i> ou « biture express » .....	45
II.10. Craving .....	45
II.11. Pharmacologie de l'éthanol.....	47
II.12. Syndrome de sevrage alcoolique et delirium tremens .....	49
III. Prise en charge de l'alcool-dépendance .....	51
III.1. Évaluation (24).....	52
III.2. Objectifs de la prise en charge.....	56
III.3. Outils actuels .....	57
III.4. Prise en charge médicamenteuse.....	59
III.4.1. Médicaments du sevrage .....	59

III.4.1.1. Benzodiazépines.....	60
III.4.1.2. Hydratation .....	63
III.4.1.3. Vitaminothérapie.....	64
III.4.2. Médicament de la prévention des rechutes : recherche de l'effet antabuse .....	69
III.4.3. Médicaments de l'aide au maintien de l'abstinence .....	71
III.4.4. Médicaments de la réduction de la consommation .....	75
III.4.5. Médicament en cours d'évaluation .....	79
IV. « L'écosystème baclofène » : historique et responsabilités du pharmacien.....	85
IV.1. Des premières études publiées .....	85
IV.2. ...à la première RTU baclofène et ses évolutions.....	90
IV.3. Environnement scientifique et médiatique de la prescription et de la délivrance de baclofène.....	104
IV.4. Nouvelle RTU baclofène – quelle place et quelles responsabilités pour le pharmacien d'officine ? .....	109
Conclusion .....	114
Références bibliographiques.....	119
Annexes.....	128
Serment De Galien.....	163

## Liste des abréviations

---

ADH : alcool déshydrogénase  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AIDH : acétaldéhyde déshydrogénase  
ALAT : alanine aminotransférase  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANDPC : Agence Nationale du Développement Professionnel Continu  
ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris  
API : Alcoolisation Ponctuelle Importante  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ASAT : aspartate aminotransférase  
ATP : adénosine triphosphate  
AUDIT-C : Alcohol Use Disorder Identification Test  
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique  
CDT : transferrine déficiente en hydrates de carbone  
CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès  
CIM : Classification Internationale des Maladies  
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
CSP : Code de la Santé Publique  
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire  
DPC : Développement Professionnel Continu  
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
DT : Délirium Trémens  
EMA : European Medicines Agency  
EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing  
ESBRA : European Society for Biomedical Research on Alcoholism  
ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense  
EtG : éthylglucuronide  
FAF PM : Fonds d'Assurance Formation de la Profession Médicale  
GABA : acide gamma-amino-butérique  
HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique  
IAS<sup>®</sup> : Indicateurs Avancés Sanitaires  
INCa : Institut National du Cancer  
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé  
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale  
ISBRA : International Society for Biomedical Research on Alcoholism  
MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives  
NMDA : N-méthyl-D-aspartate  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique  
OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information  
PNNS : Programme National Nutrition Santé  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RPIB : Repérage Précoce et Intervention Brève  
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation  
SDT : transferrine désialylée  
SFA : Société Française d'Alcoologie  
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence  
SMR : Service Médical Rendu  
SNC : Système Nerveux Central  
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie  
TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales  
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs  
TP : prothrombine  
TPP : pyrophosphate de thiamine  
TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée  
VGM : Volume Globulaire Moyen  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
WHO : World Health Organisation

## Table des illustrations

---

Figure 1 : usage, mésusage, troubles liés à l'usage : un continuum .....	40
Figure 2 : volume du verre standard en fonction du produit consommé.....	42
Figure 3 : niveaux de risque de consommation selon l'OMS .....	43
Figure 4 : structure moléculaire du diazépam.....	61
Figure 5 : structure moléculaire de l'oxazépam.....	62
Figure 6 : structure moléculaire de la thiamine .....	64
Figure 7 : structure moléculaire de la pyridoxine .....	65
Figure 8 : structure moléculaire du nicotinamide .....	66
Figure 9 : structure moléculaire de l'acide folique .....	67
Figure 10 : structure moléculaire du disulfirame .....	69
Figure 11 : structure moléculaire de l'acamprosate .....	71
Figure 12 : structure moléculaire de la naltrexone .....	72
Figure 13 : structure moléculaire du nalméfène.....	75
Figure 14 : structure moléculaire du baclofène .....	79
Figure 15 : pharmacocinétique du baclofène selon l'Association Baclofène .....	81
Figure 16 : comparaison schéma posologique classique (matin-midi-soir) et posologie « ciblée » sur le craving.....	82
Figure 17 : évolution du nombre de comprimés de baclofène délivrés en France au cours du temps .....	90
Figure 18 : contestation en justice de la version actuelle de la RTU .....	106
Figure 19 : critique du dépôt de l'AMM du laboratoire Ethypharm.....	106
Figure 20 : la consommation hors AMM de baclofène serait probablement compliquée à arrêter .....	106
Figure 21 : le pharmacien doit-il simplement faire preuve de « courage » pour délivrer du baclofène ? .....	107
Figure 22 : interpellations et reproches à la ministre par des organismes « pro-baclo » .....	107
Figure 23 : une société savante accusée dans un billet de blog de conflits d'intérêts .....	107
Figure 24 : mise en lumière de la véhémence des pratiques de « lobbying agressif » sur le réseau social Twitter .....	108

## Index des tableaux

---

Tableau 1 : Comparaison 2010 - 2014 des indicateurs de consommation d'alcool en France selon l'INPES .....	28
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## Index des graphiques

---

Graphique 1 : montant des droits d'accise sur les vins tranquilles et les vins pétillants par hl de vin au 1er janvier 2012 .....	27
Graphique 2 : Ivresses, API et consommation d'alcool selon le sexe et l'âge, en 2010 et 2014 .....	29
Graphique 3 : Consommation d'alcool en litre/habitant recensée chez les adultes (15 ans et plus), 2000 et 2015 – Panorama de la santé 2017 de l'OCDE.....	30

## Introduction

---

Deuxième cause de mortalité évitable après le tabac et responsable de plus de 49 000 morts par an, la consommation d'alcool bénéficie en France d'une image encore relativement « positive » : seuls 11 % des Français considèrent que l'alcool est dangereux dès le premier verre. La France est effectivement – selon l'OCDE – l'un des pays les plus consommateurs d'alcool au monde. Selon l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), en 2014, 10% de la population adulte française boit quotidiennement et environ deux millions de français auraient un problème d'alcool-dépendance. (1)

Preuve que l'alcool est en 2018 encore un sujet d'actualité, l'INCa (Institut National du Cancer) diffuse du 22 mai au 10 juin 2018 une nouvelle campagne d'information dans les médias. Objectifs : « renforcer les connaissances du grand public » sur le sujet et « donner à chacun les clefs pour agir ». Rappelant par exemple que l'alcool augmente le risque de développer 7 cancers différents (sein, foie, colon et rectum, bouche, pharynx, œsophage et larynx), l'INCa indique dans ces spots que 58 % des cancers de l'œsophage, 16 % des cancers du côlon et du rectum et 15 % des cancers du sein sont dus à la consommation d'alcool en France.

Pour autant associé à une image conviviale et partie intégrante de la culture alimentaire et festive française, l'alcool est un problème majeur de santé publique. Dans ce travail, nous aborderons tout d'abord les aspects historiques ainsi qu'épidémiologiques et économiques de la consommation d'alcool. Puis nous détaillerons les moyens à disposition pour la prise en charge des patients alcool-dépendants avant de se focaliser sur un certain nombre de mécanismes ayant conduit à l'utilisation du baclofène – myorelaxant d'action centrale – dans la prise en charge de l'alcool-dépendance. D'une utilisation détournée aux effets supposés bénéfiques initialement largement relayés par la presse grand public à sa prise en compte par la communauté scientifique et le monde de la recherche, c'est un médicament qui s'inscrit aujourd'hui dans une nouvelle façon de voir la prise en charge de l'addiction : une stratégie de réduction des risques et un contrôle de la consommation plutôt que l'abstinence, souvent synonyme de frustration chez les patients alcool-dépendants.

Nous situerons enfin les responsabilités prises par le pharmacien d'officine au cours de la délivrance de ce produit dans ou hors du cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) actuellement en cours qui permet l'évaluation de ce traitement pour en définir sa place dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'alcool-dépendance.

*« Il n'existe probablement aucun temps ni aucun pays où l'on n'ait fait usage dans des occasions déterminées, ou même sans occasion aucune, de boissons alcooliques et cela, toujours dans le même but et très souvent avec le même résultat : arracher l'âme, fût-ce de force, à la vie de tous les jours. »*

Louis Lewin

# I. Historique et épidémiologie de l'alcoolodépendance en France

---

## I.1. Aspects historiques et économiques

### I.1.1. Aspects historiques

Bien que très présent dans nos cultures européennes et si l'évocation du principe d'alcoolisation traîne de nos jours une connotation négative, il faut noter que l'histoire de l'alcool ne se voit sous un angle de santé que depuis des temps relativement récents.

Issu de l'arabe « khol » désignant une « très fine poudre d'antimoine » évoluant en langue espagnole en « alcohol » signifiant un « élément très fin et très pur », ce serait finalement Paracelse au XVI<sup>e</sup> siècle qui transposerait le mot alcool en le définissant comme « essence obtenue par distillation » et finalement en « esprit de vin ». (2)

Bien avant le XVI<sup>e</sup> siècle, on retrouve des traces de ce que l'on peut considérer comme le plus ancien produit psychoactif dans la mythologie grecque : Dionysos y occupe la place de Dieu de la vigne, du vin et de ses excès. Sa représentation dans la mythologie romaine en Bacchus atteste là encore du rôle que l'alcool, via le vin et ses effets psychoactifs tient à travers l'histoire – un rôle festif, fantaisiste, fait de joie, d'ébriété, d'ivresse – un rôle et une narration dépourvue de considérations négatives.

Au moyen-âge en Europe, il faut considérer l'alcool – majoritairement vins, boissons fermentées (*cidre, bière, poiré*) ou eaux ardentes (*eaux de vies fabriquées par les moines*) – comme apport liquide majeur de la population à une époque où la qualité sanitaire de l'eau est déplorable et son obtention limitée à quelques puits et à la profession désormais disparue de porteur d'eau. On représente l'eau comme verte, on la sait colporteuse de maladies nombreuses, et on donne aux boissons alcoolisées des capacités antiseptiques que l'eau ne possède pas.

Tous et toutes ne consomment alors pas de l'alcool en quantité très importante, mais la présence de cépages particulièrement nocifs pour la santé ou des teneurs en alcool trop irrégulières dans les boissons proposées facilitent certains comportements « déviants ». On parle alors « d'ivrognerie », majoritairement dans les écrits ecclésiastiques, définie comme la perte délibérée de la raison, que le clergé et les théologiens considèrent comme un péché

mortel, si tant est que cette ivrognerie soit volontaire. Le latin de l'époque distingue l'*ebrietas* - légère ivresse - de la *crapuila* - ivrognerie, puis débauche, crapulerie. (3) Thomas d'Aquin (1224 – 1274), un des pères de la théologie catholique, défendra des thèses selon lesquelles « celui qui s'enivre est excusé du péché s'il ignore l'effet du vin » ou encore « qu'un homicide est plus grave s'il est perpétré par quelqu'un de sobre ». (4)

La problématique est à l'époque avant tout morale avant d'être sanitaire. De cette époque jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, l'espérance de vie de la population étant faible, l'impact dans le temps des conduites d'alcoolisation était minoré : les pathologies d'apparition plus tardive, comme les cancers des voies aérodigestives supérieures, les cirrhoses etc. étaient des problèmes de santé beaucoup moins fréquents, moins redoutés que la dysenterie ou la famine.

Au XIX<sup>e</sup> siècle la France et l'Europe observent la montée d'un mal auquel la population est de plus en plus sensible. Le premier quart de ce siècle voit des hôpitaux mettre en garde la population contre un fléau que les rumeurs du milieu du siècle confirmeront : en pleine révolution industrielle et l'exode rural s'accéléralant, de véritables « régiments d'ivrognes » sont décrits à Paris. À cette époque où la communauté médicale européenne commence à avertir la population des méfaits de l'ivrognerie apparaît paradoxalement en France une sorte de paradigme propre aux pays producteurs de vin opposant les louables boissons fermentées aux néfastes boissons distillées.

Plus encore, la dénonciation médicale et scientifique s'en trouve quelques peu biaisée lorsque les boissons populaires de consommation courante deviennent décriées et mauvaises (*considérées comme distillées de façon industrielle donc frelatées*) tandis que les grands vins et alcools dont la consommation atteste d'un certain niveau de culture parviennent à faire oublier leur teneur en alcool au sein de l'opinion publique.

La lutte contre le fléau qu'est l'alcool prend naissance dans le nord de l'Europe d'abord, et ce en partie grâce à l'invention du terme « alcoolisme » en 1849 par un médecin suédois : Magnus Huss. Dans la revue *Hygiea*, un des organes de la Société des médecins dont il est un des pères fondateurs, paraît l'article « *Alcoholismus chronicus, ou la maladie alcoolique chronique* ». (5) Magnus Huss s'y emploie à combler ce qu'il considère comme un vide entre la reconnaissance de l'empoisonnement physique et mental que représente le mésusage des boissons alcooliques et l'absence de tableau clinique précis des symptômes de cet empoisonnement chronique à la différence de tous les autres (saturnisme, ergotisme notamment). D'un ensemble épars de symptômes, les « ivrognes » deviennent alors sous le regard médical un groupe unique aux manifestations diverses : les alcooliques.

Cette lutte n'est cependant pas le « simple » combat d'un médecin hygiéniste de renom, mais bien plus d'un fervent luthérien pour lequel il ne s'agit aucunement de dénoncer et de punir, mais de comprendre et d'agir. Comprendre :

*« J'ai consacré de nombreuses années à étudier au lit du malade, dans le plus grand hôpital de Stockholm, les maladies qui surviennent chez les grands buveurs d'aquavit ; j'ai réuni les résultats de cette étude, établis le plus fidèlement possible d'après nature, puis je les ai comparés aux données des autres empoisonnements, et j'ai ainsi obtenu le tableau clinique que j'ai décrit. Je suis le premier à reconnaître l'incomplétude de ce tableau, à quoi il faudra peut-être retrancher, peut-être ajouter, et sans doute beaucoup apporter de précisions. Je ne me reconnais pas d'autre mérite que d'avoir attiré l'attention sur un point qui ne l'avait pas assez attirée jusque-là. »*

Agir :

*« Qu'il me soit permis, en terminant, d'indiquer encore, comme une annexe aux maladies épidémiques de mon pays, la passion pour les boissons spiritueuses, qui, depuis quarante ou cinquante ans, domine de plus en plus les classes ouvrières et conduit aux plus déplorables conséquences.*

*C'est un préjugé de croire que l'habitant du Nord a besoin, pour résister à la rigueur du climat, d'excitants dont il n'abandonnerait pas impunément l'usage ; mais, si rien n'est moins prouvé que cette prétendue nécessité hygiénique, il n'en est pas moins vrai que les climats froids développent à un haut degré le goût pour les spiritueux.*

*L'expérience prouve surabondamment que l'usage immodéré de l'eau-de-vie se répand davantage à mesure qu'on avance vers le nord de l'Europe, dans la Russie septentrionale, dans la Scandinavie, dans l'Écosse ; ce serait une erreur que d'en accuser la civilisation peu avancée des classes ouvrières de la Suède ou l'affaiblissement des sentiments religieux et moraux ; l'éducation intellectuelle et le sens moral du paysan suédois ne le placent pas à un rang inférieur dans l'échelle des nations.*

*La faute en est plutôt une législation défectueuse, qui encourage la fabrication de l'eau-de-vie, au lieu de la modérer par un régime sage et prévoyant ; le prix des spiritueux s'est abaissé à un tel point, que la consommation s'est accrue dans des proportions extrêmes.*

*Quand on calcule les tristes suites qu'entraîne cet état de choses, n'est-il pas légitime de nourrir l'espoir qu'une législation nouvelle et d'autres vues d'économie politique sauvegarderont l'avenir, et porteront un remède efficace à cet abus, que j'ai la douleur d'inscrire comme une maladie parmi les maladies épidémiques : la passion de l'eau-de-vie et ses conséquences inévitables ? »*

C'est ce militantisme antialcoolique porté par Magnus Huss qui conduira la Scandinavie à voir la question de l'alcool comme une urgence sociale bien avant la France.

L'exemple de politique contradictoire de la Suède est aussi ce qui l'a conduit à aborder la question : interdiction de la distillation à domicile à l'occasion de la famine en 1772 pour limiter le blé à l'usage alimentaire mais création trois ans plus tard d'une distillerie royale. Ce qui encourage la mise en place de distilleries particulières à usage domestique produisant sans contrôle et à un coût réduit. Autrement dit, d'un côté contrôler une industrie et un commerce auparavant libre ou médicinal pour pouvoir en freiner la consommation mais de l'autre, taxer ce produit et avoir donc un intérêt pour les finances de l'état à l'intensification de son usage.

Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle apparaissent en Suède, après les États-Unis d'Amérique (1811, état du Massachusetts), l'Irlande et l'Écosse les premières « Sociétés de tempérance ». Ce sont des mouvements religieux prônant à l'origine la réduction de la consommation de boissons distillées, puis très vite l'abstinence et la prohibition. (6)

En France, la première association de lutte contre l'alcoolisme naît en 1871 à l'Académie de Médecine, plus sous la pression du corps médical que sous la pression des religieux. L'utilisation des statistiques dans la médecine est une nouveauté très propre à la communauté médicale française et l'association débute d'abord son action par la production de données plus que par l'information à la population. L'association ne prône alors ni abstinence ni prohibition et son antialcoolisme comporte une spécificité très française : on peut lire dans les statuts de 1872 qu'il faut « *favoriser le remplacement des liqueurs alcooliques par des boissons salubres, tels que les vins naturels* ». La notion de boisson « salubre » ou « hygiénique » vient acter qu'en France, la décision est prise par la communauté scientifique de se lancer dans une entreprise médicale antialcoolique sélective : préservant des intérêts culturels et surtout économiques aux dépens de la santé publique. Il faudra attendre après 1900 pour que ce qui est devenu la société française de tempérance reconnaisse l'hypocrisie de la notion de boisson « hygiénique ». Au final en France, aucune pression sociale, aucune croisade religieuse ne viendra appuyer l'antialcoolisme, ce qui permettra à l'alcoolisme de croître de façon régulière sur la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

C'est au début du XX<sup>e</sup> siècle que le lien entre consommation d'alcool et misère sociale et morale est fait et que cette représentation devient dominante. C'est un alcoolisme masculin, ouvrier, prolétaire. Paradoxalement, certaines formes d'alcoolismes sont passées sous silence : alcoolisme bourgeois et surtout alcoolisme féminin, bien plus honteux aux yeux de la société et du monde médical sont totalement absents des données anthropologiques et statistiques de l'époque. (7)

### **I.1.2. Aspects économiques**

Il ne fait pas de doute que la représentation sociale et culturelle de l'alcool en France est un particularisme que le poids des traditions ne peut à lui seul expliquer. Une des raisons de cette singularité est économique.

Selon l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies), en 2011, le chiffre d'affaire des boissons alcoolisées représente 10,7 milliards d'euros pour le marché intérieur français. Ajoutons à cela 11,4 milliards d'euros de chiffre d'affaire réalisé à l'export et le chiffre d'affaire cumulé obtenu est 22,1 milliards d'euros. (1)

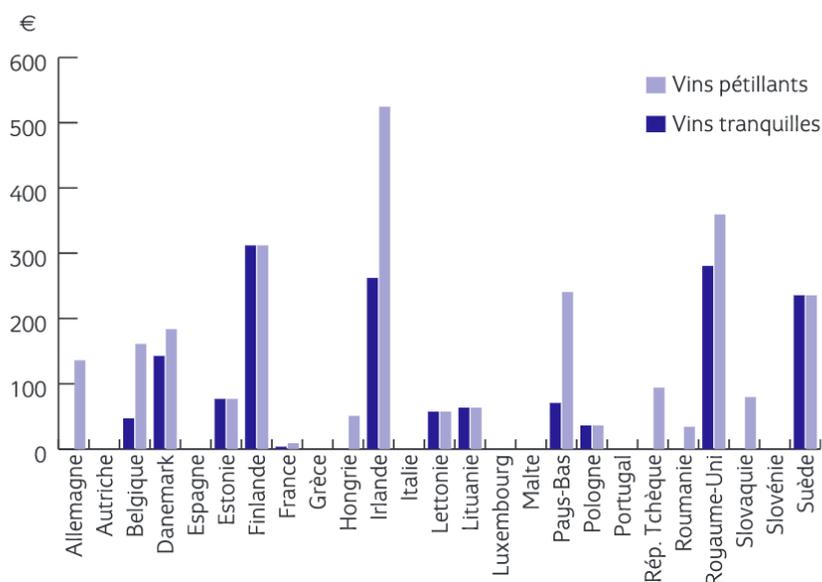
Pour l'État et la Sécurité Sociale, le marché de l'alcool est également source de recettes fiscales – d'une part grâce la TVA (Taxe sur la Valeur Ajoutée) issue des ventes sur le marché intérieur puisque c'est un bien de consommation comme un autre – mais aussi grâce à des droits spécifiques sur les volumes consommés.

Pour l'année 2011, sur les 16,7 milliards d'euros de dépenses réalisées par les ménages pour des boissons alcoolisées (1,1 % de la consommation des ménages), le montant des droits indirects perçus sur l'alcool s'élève à 3,2 milliards d'euros, celui de la TVA à 2,7 milliards d'euros. En décomposant le marché selon le « type » d'alcool, on note que la consommation de spiritueux est à l'origine de 82 % des recettes fiscales sur les alcools, les bières représentent 11 %, les vins 4 % et les produits intermédiaires 3 % (boissons alcoolisées hors bières et vins entre 1,2 % vol et 22 % vol). (8)

Cette répartition est très différente de celle des volumes consommés exprimés en équivalent alcool pur : 22 % de spiritueux, 17 % de bières et 58 % de vins. Cette différence s'explique par des niveaux de taxation différents selon le type de boisson alcoolisée. Ainsi, fin 2012 et toujours selon l'OFDT un litre d'alcool pur est taxé en France d'environ 22 euros s'il est consommé sous forme de spiritueux, de 7,2 euros s'il l'est sous forme de bière et de 37

centimes s'il l'est sous forme de vin. Cette disparité dans les niveaux de taxation n'est pas une spécificité française : un taux d'imposition très faible sur le vin est propre à la plupart des pays producteurs de vin, il est même nul en Italie et en Espagne. Ce taux d'imposition est à l'inverse très élevé dans les pays qui ne produisent pas de vin.

Graphique 1 : montant des droits d'accise sur les vins tranquilles et les vins pétillants par hl de vin au 1er janvier 2012



Source : European Commission, Directorate general taxation and customs union, Indirect Taxation and Tax administration, Environment and other indirect taxes

On peut donc déduire de ces données le chiffre d'affaires résiduel des alcooliers français une fois la TVA et les droits indirects du marché intérieur déduits, en prenant en compte le chiffre d'affaire à l'export qui lui n'est soumis ni à la TVA ni à une autre imposition indirecte : il s'élève en France à 22,2 milliards d'euros pour l'année 2011.

Enfin, en termes d'emplois, l'estimation est difficile à réaliser puisque les données provenant uniquement d'une multitude de producteurs sont difficilement vérifiables. Pour la filière vitivinicole, le chiffre avancé par la profession est de 250 000 emplois directs tandis que le nombre d'emplois indirects est évalué à 300 000 (tonnelage, chaudronnerie, verre, logistique, etc.). L'Association des brasseurs de France revendique elle un peu plus de 71 000 emplois dont 6 000 emplois directs là où la Fédération française des spiritueux indique 100 000 emplois générés par son activité.

## I.2. Épidémiologie

L'usage de boissons alcoolisées est une composante majeure de la culture française et de certaines formes d'interactions sociales qui interviennent dès l'adolescence, que l'on associe à des risques sanitaires et sociaux majeurs. Les données du Baromètre Santé, étude menée par l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) de 2002 à 2016 (désormais menée par Santé Publique France, l'agence nationale de santé publique), permettent d'analyser le comportement des français sur le sujet et d'orienter la politique de santé publique du pays.

### Une diminution globale de la consommation d'alcool depuis 50 ans

L'observation du comportement des français indique une donnée majeure : la consommation d'alcool en France est en diminution régulière depuis près de 50 ans. Elle a diminué de moitié entre 1961 et 2010, passant de 26 à 12 litres d'alcool pur par an et par habitant de plus de 15 ans. La diminution de la consommation de vin, qui reste néanmoins la boisson alcoolique la plus consommée, est la principale raison de cette baisse importante. Mais depuis 2008, cette diminution s'est ralentie. Elle s'explique par un changement des modes de consommation : le vin n'est plus utilisé comme boisson quotidienne, mais il est de plus en plus vu comme un une boisson festive, notamment dans les habitudes de consommation féminines. (9)

### Indicateurs de consommation d'alcool en 2010 et 2014

Tableau 1 : Comparaison 2010 - 2014 des indicateurs de consommation d'alcool en France selon l'INPES

	Ensemble		Hommes		Femmes	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
<b>Indicateurs de consommations d'alcool parmi les 15-75 ans selon le sexe, en 2010 et 2014</b>						
<b>Consommation d'alcool</b>						
Alcool au cours de l'année	86,2	86,4	89,6	88,9	83,0	84,0
Nombre de verres bus par semaine	5,5	5,5	8,1	8,0	2,8	2,8
Alcool hebdomadaire	47,1	47,5	61,3	60,5	33,7	35,1
<i>Vin hebdomadaire</i>	36,9	37,1	46,7	45,4	27,5	29,1*
<i>Bière hebdomadaire</i>	18,6	20,3***	30,9	32,6*	6,8	8,6***
<i>Alcools forts hebdomadaire</i>	15,7	15,2	24,7	23,9	7,2	6,8
<i>Autres alcools hebdomadaire</i>	9,0	7,7***	10,2	9,0*	7,8	6,4***
Alcool quotidien	11,0	9,7***	16,7	14,6**	5,5	4,9
<b>Alcoolisation Ponctuelle Importante</b>						
API dans l'année	36,0	38,3***	51,5	53,2	21,3	24,2***
API mensuelle	17,8	17,4	28,2	26,2*	8,0	8,9
API hebdomadaire	4,8	5,0	7,9	8,2	1,8	2,0
<b>Ivresse</b>						
Ivresse dans l'année	19,1	19,1	27,6	26,5	11,1	12,1
Ivresses répétées	8,1	9,3***	13,0	13,5	3,6	5,2***
Ivresses régulières	3,1	3,8***	5,3	6,2*	0,9	1,6***

\*\*\*, \*\*, \* : évolutions significatives entre 2010 et 2014 aux seuils de 0,1 %, 1 % et 5 %

Source : Baromètres santé 2010 et 2014, Inpes

Sur l'année 2014, 86 % des personnes âgées de 15 à 75 ans interrogées déclarent avoir consommé de l'alcool au cours des douze derniers mois, avec un nombre moyen de verres bus par semaine estimé à 5,5 dont la moitié ont consommé de l'alcool à un rythme hebdomadaire, et un sur dix de façon quotidienne.

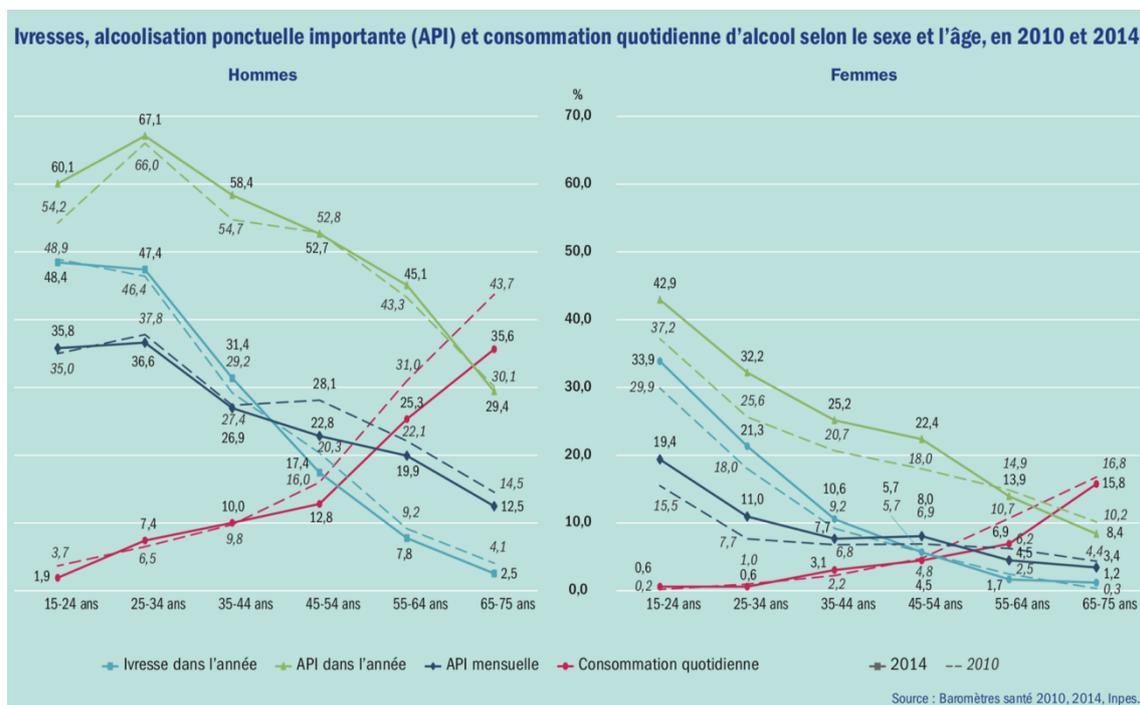
Les préférences de consommation hebdomadaire sont dans l'ordre : le vin (37 %), la bière (20 %), les alcools forts (15 %) puis les autres types d'alcools (cidre, porto, champagne...), avec, pour les femmes, une large préférence pour le vin (29 %).

L'enquête s'intéresse également aux modes de consommation : ainsi, 38 % des 15-75 ans rapportent au moins une Alcoolisation Ponctuelle Importante (API, au moins 5 verres d'alcool en une occasion) dans l'année, soit significativement plus que pour l'année 2010 (36 %), en particulier parmi les femmes (24 % contre 21 %). Le niveau d'ivresse au cours de l'année est lui stable, mais les ivresses répétées (8 % en 2010) et régulières (3 % en 2010) sont en hausse, tout particulièrement parmi les femmes (de 3,6 % à 5,2 % pour les ivresses répétées; de 0,9 % à 1,6 % pour les ivresses régulières).

### Changement des modes de consommation d'alcool

La consommation quotidienne d'alcool croît progressivement avec l'avancée en âge : très rare avant 25 ans (1,9 % des hommes, 0,6 % des femmes), elle concerne entre 65 et 75 ans 36 % des hommes et 16 % des femmes. À l'inverse, les consommations dites ponctuelles, mesurées en API ou d'épisodes d'ivresses, décroissent avec l'âge. (10)

Graphique 2 : Ivresses, API et consommation d'alcool selon le sexe et l'âge, en 2010 et 2014



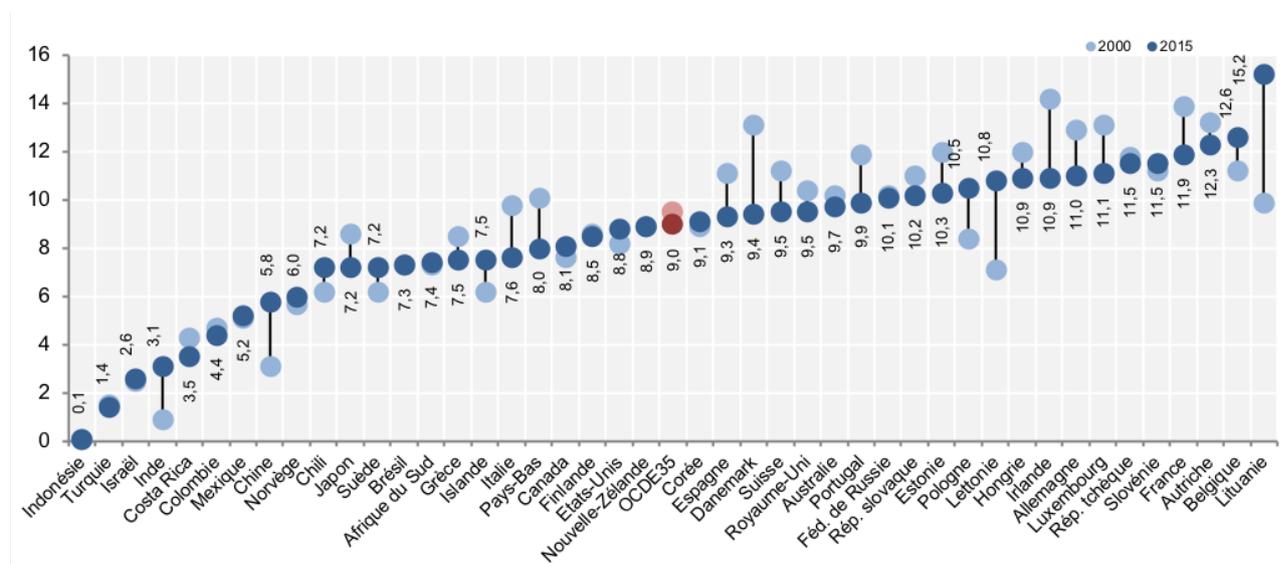
L'observation des données de vente d'alcool font l'état d'une diminution régulière de la consommation moyenne annuelle d'alcool pur depuis plus de 50 ans. Les résultats des enquêtes déclaratives établissant le Baromètre Santé confirment ces évolutions, puisque la part des 15-75 ans consommant de l'alcool quotidiennement est passée de 24 % en 1992 à 11 % en 2010, pour finir à moins de 10 % en 2014.

Parallèlement à cette diminution de consommation quotidienne, on observe une hausse des API et des ivresses, notamment entre 2005 et 2010. Comparativement aux données de 2010, les API au cours de l'année ont à nouveau augmenté (+2,3 points), de même que les ivresses répétées (+1,2 points) et régulières. Ces augmentations sont principalement dues aux modifications de consommation des femmes, le rapprochement des comportements d'alcoolisation ponctuelle entre hommes et femmes, déjà observé parmi les jeunes adultes en 2010, se poursuit en 2014.

### La France : 4<sup>e</sup> pays de l'OCDE plus gros consommateur d'alcool par habitant

Cette diminution notable n'empêche cependant pas la France de rester l'un des pays les plus consommateurs d'alcool au monde. Selon les données de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économique) et son Panorama de la Santé 2017, la France était en 2000 en deuxième position derrière l'Irlande avec 13,9 litres par habitant de 15 ans et plus contre 14,2 pour l'Irlande. En 2015, la France est en quatrième position avec 11,9 litres par habitant derrière la Lituanie, la Belgique et l'Autriche, tandis que l'Irlande est neuvième avec 10,9. (11)

Graphique 3 : Consommation d'alcool en litre/habitant recensée chez les adultes (15 ans et plus), 2000 et 2015 (ou année la plus proche) – Panorama de la santé 2017 de l'OCDE



De 1970 à 2010, la consommation d'alcool a diminué dans le sud de l'Europe, alors qu'elle a augmenté dans les pays du Nord de l'Europe et les pays anglo-saxons. On observe dès lors pour cette région du monde une convergence des volumes consommés, du type de boissons consommées, mais également des modes de consommation.

Dans les pays anglo-saxons la consommation de vin s'est fortement développée alors qu'elle était rare dans les années 1970. Certaines pratiques de consommation observées dans ces pays se sont largement diffusées au reste de l'Europe, notamment l'Europe du Sud : consommations peu fréquentes mais épisodes ponctuels de consommation importante, voire très importante, quel que soit le sexe. L'ivresse publique est-elle de plus en plus acceptée socialement, particulièrement lorsqu'un lien est fait avec des événements identifiables (anniversaires, manifestations sportives nationales, fêtes nationales, etc.).

### **Observation de la consommation d'alcool chez les 18-25 ans**

De 2005 à 2014, la part des 18-25 ans ayant connu une ivresse est passée de 33 % à 46 %, tandis que la part de ceux qui en ont connu au moins trois a presque doublé, de 15 % à 29 %. L'ampleur de cette hausse est différente entre les hommes (de 23 % à 38 %) et les femmes (de 7 % à 21 %). Après l'accroissement important constaté entre les enquêtes de 2005 et de 2010, les tendances à la hausse ne sont plus significatives parmi les jeunes hommes, alors qu'elles le restent pour les jeunes femmes, en particulier dans la population étudiante.

### **Observation de la consommation d'alcool à 17 ans**

Ces données sont obtenues grâce à l'Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense (ESCAPAD) de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Tous les trois ans, un échantillon représentatif des jeunes de 17 ans résidant en France répond à un questionnaire anonyme à propos de leur santé.

En 2014, une large majorité des adolescents (7 sur 10) déclare avoir bu une boisson alcoolisée au cours des 30 derniers jours. Ils sont un peu moins nombreux qu'en 2011 (près de 8 sur 10). L'usage régulier d'alcool (au moins 10 fois au cours du mois) ne concerne en 2014 qu'un peu plus d'un jeune sur 10 (12 %). Les indicateurs d'alcoolisation à la fin de l'adolescence semblent donc dans leur globalité orientés à la baisse entre 2011 et 2014. La baisse des API mesurée entre 2011 et 2014 interrompt une hausse observée depuis 2005.

L'enquête 2017, dont les premiers résultats sont publiés en février 2018, confirme la tendance de baisse des consommations observée. La consommation régulière, rapportée par 8,4 % des jeunes, est aujourd'hui en net recul par rapport à 2014 (12 %). Elle demeure une pratique majoritairement masculine, concernant 12,0 % des garçons contre à peine 4,6 % des filles de 17 ans. Entre les deux enquêtes, cet écart s'est maintenu. Concernant les API, la moitié des jeunes de 17 ans disent avoir connu un tel épisode dans le mois précédant l'enquête, soit

sensiblement moins qu'en 2014 (44,0 % contre 48,8 %). Pour les API répétées (au moins trois épisodes au cours du mois), elles ont également diminué (16,4 %, contre 21,8 % en 2014), alors que les API dites « régulières » (au moins dix fois au cours du mois) ne concernent, comme lors de l'enquête 2014, qu'une très faible part des adolescents (2,7 %). (12) (13)

### **L'action des CSAPA**

Les CSAPA (centres de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie) sont des structures fondamentales de la prise en charge des patients souffrant de leur addiction. Leur grand nombre (environ 430 en 2016) ainsi que leur répartition sur le territoire permet une proximité importante avec la population. En plus d'être un bon outil de prise en charge des patients souffrant d'addiction, ils offrent un point d'observation fiable du type de patient pris en charge. Ainsi, selon l'étude de la situation entre 2010 et 2014 réalisée par l'OFDT, ce sont 146 000 personnes ayant été reçues qui déclarent que le produit leur posant le plus de problème est l'alcool (près de 9 personnes sur dix). Les hommes (76 %) y sont plus représentés que les femmes (24 %). L'âge médian y est de 44 ans, les moins de 30 ans y sont peu représentés (15 %), les plus de 50 ans majoritaires (33 %), tandis que les 30-39 ans représentent 22 % et les 40-49 ans 29 %. Enfin, les problèmes vis-à-vis de l'alcool, tout du moins ceux incitant à prendre contact avec un CSAPA, semblent apparaître plus tardivement chez les femmes que chez les hommes : la proportion de 50 ans et plus observée y est bien plus supérieure que chez l'homme (42 % de femmes contre 31 % d'hommes). (14)

### **Place de l'hôpital et de la médecine générale**

Mais les personnes en difficulté avec leur consommation d'alcool ne s'adressent pas uniquement à ces structures spécialisées. On les retrouve également en consultation chez un médecin généraliste ou dans les hôpitaux (généralistes comme spécialisés en psychiatrie). L'ensemble des séjours à l'hôpital (y compris hôpitaux psychiatriques et centres de soins de suite et de réadaptation en alcoologie) pour un diagnostic principal ou associé de troubles mentaux et du comportement liés à l'alcool s'élève à 900 000 en 2011, et correspond à 400 000 patients différents. (1) Les enquêtes Baromètre santé médecin généraliste de l'INPES, dont la dernière date de 2009, évaluent le nombre de patients vus sur une semaine dans le cadre d'un sevrage alcoolique par l'ensemble des médecins généralistes à 54 000. (15)

### **Alcool : deuxième cause de mortalité évitable après le tabac**

L'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac. En 2009, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) estime que la consommation d'alcool est responsable de 49 048 décès tous âges confondus, dont environ un tiers par cancer, un quart par maladie cardiovasculaire, 17 % par accidents ou suicides, 16 % par maladie digestive et 11 % pour

d'autres causes (diabète de type 2, encéphalopathie de Wernicke, maladies mentales dues à l'alcool, dégénérescence du système nerveux due à l'alcool, épilepsie et mal épileptique ou polynévrite alcoolique).

### **Le coût social de l'alcool**

Une consommation excessive d'alcool entraîne des dommages importants par la mortalité et par la gravité des morbidités liées, mais aussi par son lourd impact sur la société dans son ensemble : accidents de la route ou de la vie courante, accidents du travail - mais aussi absentéisme par arrêts répétés ou de longue durée, baisse de concentration, perte globale de productivité - agressions physiques et sexuelles, violences conjugales et domestiques, rapports sexuels non protégés, nuisance au développement de l'enfant (syndrome d'alcoolisation fœtale qui est la première cause non génétique de handicap mental en France avec 1,3 cas pour 1000 naissances par an, mauvais traitements, négligence parentale), incivilités et destructions intentionnelles, etc. En 2015, le coût social de l'alcool est estimé par l'OFDT à 120 milliards d'euros par an. (16)

## II. Définitions

---

### II.1. Addiction

Aviel Goodman – psychiatre américain – établi en 1990 plusieurs critères communs aux addictions et aux comportements addictifs (17). Selon lui, l'addiction ou la dépendance est établie lorsqu'il y a :

- Incapacité à s'empêcher de réaliser un certain comportement.
- Une sensation accrue de tension juste avant de réaliser le comportement.
- La sensation de plaisir ou de relâchement de la tension dès la réalisation du comportement.
- La sensation de perdre le contrôle alors que le comportement est en train d'être réalisé.

Et lorsque au moins 5 des caractéristiques suivantes sont présentes :

- Un comportement qui devient plus fréquent et dont la durée augmente avec le temps et qui dépasse la durée initialement envisagée avant de réaliser le comportement.
- L'incapacité à contrôler, réduire, ou arrêter le comportement et ce, en dépit d'efforts répétés pour y arriver.
- Beaucoup de temps passé à préparer à l'avance le comportement, à réaliser le comportement et à se remettre des effets du comportement.
- La réalisation fréquente du comportement au lieu de faire face à des obligations sociales, familiales ou professionnelles.
- Le comportement est maintenu dans le temps, bien que l'on soit conscient de ses impacts dans les domaines sociaux, financiers, psychologiques ou physiques.
- Le besoin d'accroître l'intensité ou d'augmenter la fréquence du comportement pour arriver à la même sensation de plaisir qu'auparavant (phénomène de tolérance).
- La présence d'irritabilité lorsque le comportement ne peut être réalisé.
- Les symptômes décrits ci-dessus apparaissent depuis plus d'un mois et se sont répétés dans le temps.

Pour clarifier son propos, il caractérise en fait l'addiction par :

- L'impossibilité répétée de contrôler un comportement
- La poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance des conséquences négatives qui en découlent

Ce comportement vise à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne.

## **II.2. Alcoolisme**

Fournir *une* définition courte et exclusive de l'alcoolisme n'est pas une chose réalisable. Il existe donc *des* définitions de l'alcoolisme. On peut les envisager selon 3 approches que l'on simplifiera ici :

### **II.2.1. Définitions quantitatives**

Il s'agit de fixer une limite à l'alcoolisation dont le franchissement est supposé permettre le développement de l'alcoolisme. Elles sont arbitraires et fonction de différents facteurs biologiques (sexe, différence d'équipement enzymatique de dégradation de l'alcool) ou environnementaux. Cette approche, bien que toujours usité (notamment vis-à-vis de la communication au grand public et de la prévention) ne permet pas à elle seule d'élaborer un diagnostic de dépendance. L'intérêt de donner une consommation limite est, en terme de santé publique, de donner des repères simples et facilement identifiables à la population avec pour objectif de faire diminuer ou de limiter les conséquences sur des indicateurs de santé (accidentologie, cancérologie, violence, ...).

### **II.2.2. Définitions partielles**

Elles éclairent des aspects différents des conduites alcooliques mais réduisent l'alcoolisme à l'une ou l'autre de ses expressions comportementales. Jellinek, un pionnier de l'alcoologie, définit dans les années 1950 l'alcoolisme comme « tout usage de boissons alcoolisées qui cause un dommage quelconque à l'individu, à la société, ou aux deux ». (18)

En France, Fouquet donne lui en 1952 la définition suivante : « il y a alcoolisme lorsqu'un individu a, en fait, perdu la liberté de s'abstenir de l'alcool ». Il intègre la notion de dépendance pathologique entre l'alcool et le malade et privilégie le caractère aliénant de la conduite alcoolique. (19)

Enfin, Rainault, pourtant auteur en 1984 de l'article « l'impossible définition scientifique de l'alcoolisme », écrit : « le retour à l'alcool, continu ou discontinu, établissant progressivement sa prévalence sur tous les autres modes de relation du sujet, constitue l'alcoolisme quelle qu'en soit l'étiologie, la pathogénie et les conséquences ». (20)

### **II.2.3. Définitions globales**

Nous en retiendrons ici deux principales. Celles de Davies tout d'abord, qui en 1974 écrit que l'« on peut appeler alcoolisme l'ingestion intermittente ou permanente d'alcool conduisant à la dépendance ou susceptible d'être nocive ». Elle insiste sur deux notions importantes pour les addictologues actuels :

- Premièrement, l'idée de maladie alcoolique chronique qui fait qu'il n'est pas nécessaire de consommer en permanence et quotidiennement des quantités excessives d'alcool.
- Secondairement, les deux aspects essentiels des conduites alcooliques que sont les notions de dépendance et de nocivité sont décrites.

En 1992, Morse donne avec les experts du Conseil National d'Alcoolisme des États-Unis la définition suivante : « l'alcoolisme est une maladie chronique, primaire, dont des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux favorisent le développement et les manifestations. Cette maladie est souvent progressive et fatale. Elle se caractérise par une altération du contrôle des consommations d'alcool, une préoccupation par la « drogue alcool », l'usage d'alcool en dépit des conséquences négatives, des distorsions de la pensée et en particulier le déni. Chacun de ces symptômes peut être permanente ou périodique. » (21)

On peut retenir de cette seconde définition les notions :

- d'approche médico-psycho-sociale, base actuelle de la prise en charge des addictions ;
- de perte de contrôle et de l'envahissement de l'alcool dans la vie ;
- l'utilisation du terme « drogue » pour désigner l'alcool.

### **II.3. Usage nocif et abus**

Les deux principales classifications internationales des troubles mentaux définissent ces deux notions. L'approche est dite « catégorielle » et va définir différents comportements de consommation de substances psychoactives, que l'on pourra transposer quelle que soit la substance concernée. L'usage nocif, tel qu'il est décrit dans le CIM-10 publié en 1992 (Classification Internationale des Maladies publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé), est un mode de consommation d'alcool représentant un préjudice pour la santé. Il correspond à une période pendant laquelle on note chez le consommateur d'alcool des dommages sanitaires et sociaux d'ordre physiques et psychiques liés à sa consommation.

L'abus est décrit dans le DSM-IV publié en 1991 (le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* est un ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie) comme étant un mode d'utilisation d'alcool inadéquat mais sans alcool-dépendance. Le sujet est cependant dans l'incapacité de remplir ses obligations à la maison, au travail, mais peut conduire sous emprise de l'alcool. L'accent y est plutôt mis sur les conséquences psychoaffectives et sociales de la consommation du sujet. Selon cette classification, les deux conduites peuvent évoluer vers une situation de dépendance mais ce n'est pas inéluctable.

Notons enfin que la dernière version du DSM (DSM-V, publiée en 2013), abandonne les notions « d'abus » et de « dépendance » pour les remplacer par des critères de « troubles liés à l'utilisation de substance » (ou « *Substance Use Disorder* ») avec des niveaux de gravité que l'on définira par la suite. (22)

#### **II.4. Dépendance**

DSM-IV et CIM-10 ont des critères assez proches pour définir la dépendance. C'est un état physiologique de neuro-adaptation produit par la prise répétée d'alcool avec nécessité de la poursuivre pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage. La dépendance se traduit alors par des signes de sevrage à l'arrêt du produit, l'apparition d'une tolérance, une consommation parfois compulsive ou un besoin irrésistible de boire (= *craving*).

On en distingue deux types :

**Dépendance physique** : besoin irrésistible qui oblige le sujet à consommer de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. On la caractérise par un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et par l'apparition d'une tolérance (nécessité d'augmenter les doses de produit pour avoir le même effet).

**Dépendance psychique** : besoin de maintenir ou de retrouver la sensation de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la prise de la substance apporte au consommateur mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le consommateur est privé de produit.

## II.5. Troubles liés à l'utilisation de substance ou « *Substance Use Disorder* »

Notion d'apparition relativement récente (DSM-V publié en 2013) (22), l'approche n'est plus « catégorielle » mais désormais « dimensionnelle ». La sévérité du niveau de dépendance (et de son action nocive pour l'organisme) est alors indépendante du niveau de consommation.

Cette nouvelle version de la classification abandonne les notions d'abus et de dépendance du DSM-IV, pour parler de troubles liés à l'usage de substances, que l'on va définir par la présence d'au moins deux des critères suivants :

- 1 Incapacité à gérer sa propre consommation : l'usager consomme en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
- 2 Présence d'un désir persistant ou d'efforts infructueux pour diminuer ou contrôler sa consommation ;
- 3 Temps de plus en plus important consacré à la recherche du produit, son utilisation ou la récupération de ses effets ;
- 4 Notion de « *craving* » caractérisé par une envie impérieuse, un désir fort ou un besoin pressant de consommer le produit ;
- 5 Utilisation récurrente entraînant un échec à remplir les obligations professionnelles, scolaires ou domestiques ;
- 6 Poursuite de la consommation malgré la conscience des problèmes (sociaux ou interpersonnels) qu'elle engendre ou exacerbe ;
- 7 Abandon ou réduction des activités sociales, culturelles ou des loisirs en raison de l'importance que prend le produit dans la vie quotidienne ;
- 8 Utilisation récurrente du produit dans des situations où il représente un danger physique ;
- 9 Poursuite de la consommation malgré la conscience ou l'expérience des effets néfastes physiques ou psychologiques qui peuvent en résulter ;
- 10 Tolérance (ou accoutumance) impliquant soit une augmentation des doses de produit pour obtenir un effet similaire, soit un effet nettement diminué si les doses sont maintenues en l'état ;
- 11 Apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt du produit ou prise de produit pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

*(NB : Les deux derniers critères ne s'appliquent pas aux personnes prenant le produit sous surveillance médicale)*

La sévérité est ensuite établie en fonction du nombre de critères présents dans le tableau clinique du patient dépendant : faible en dessous de 3 critères, modérée entre 3 et 4 critères et sévère au-dessus de 4 critères. L'élargissement du périmètre du diagnostic que représente ces critères et l'élargissement de son seuil d'entrée permet désormais d'inclure des formes cliniques qui n'étaient jusqu'alors pas reconnues par le DSM-IV.

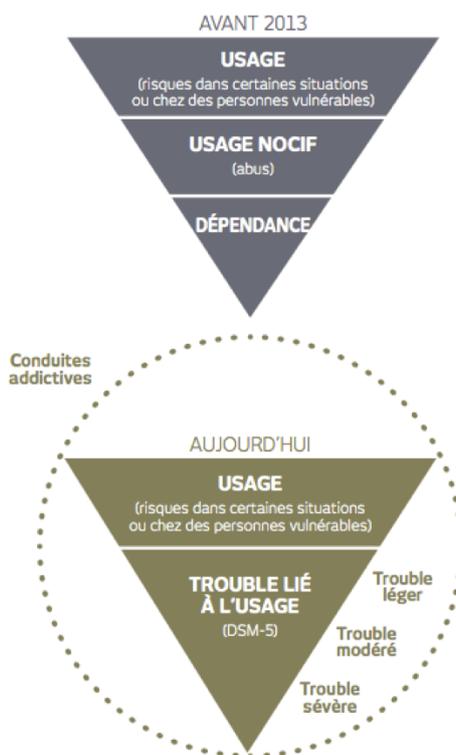


Figure 4 : évolution vers une approche dimensionnelle chez le patient souffrant d'une conduite addictive - comparaison de la classification DSM-IV (1991) et DSM-V (2013) (23)

## II.6. Mésusages de l'alcool selon les recommandations françaises 2014 de la SFA

De nombreuses définitions du syndrome d'alcool-dépendance coexistent, depuis l'utilisation du terme « ivrognerie » à la définition par Magnus Huss du terme « alcoolisme ». Elles résultent toutes de différentes « écoles de pensée », de différentes classifications internationales des maladies. Mais les récents travaux d'addictologie, les nouvelles classifications médicales ainsi que les dernières recommandations des sociétés savantes nous exhortent à ne plus utiliser le terme alcoolisme tant son ambiguïté et le nombre de situations et de comportements différents qu'il tendait à regrouper sous un même terme sont importants.

La Société Française d'Alcoologie (SFA) a ainsi mis à jour ses recommandations de bonnes pratiques en décembre 2014 (24) et y définit les mésusages de l'alcool.

Elle distingue, par niveau de risque croissant : le non-usage, les formes d'usage asymptomatiques (usage simple et usage à risque) pour lesquelles il n'existe pas ou pas encore de conséquences manifestes de l'usage, et enfin les troubles liés à l'usage de l'alcool qui correspondent aux formes symptomatiques de l'usage, c'est à dire qui se traduisent par des conséquences visibles sur le plan social, psychologique ou médical.

La SFA représente ces niveaux d'usage sous la forme d'une pyramide et parle d'un *continuum* entre usage, mésusage et troubles liés à l'usage : un même patient peut passer de l'un à l'autre au cours de sa vie.

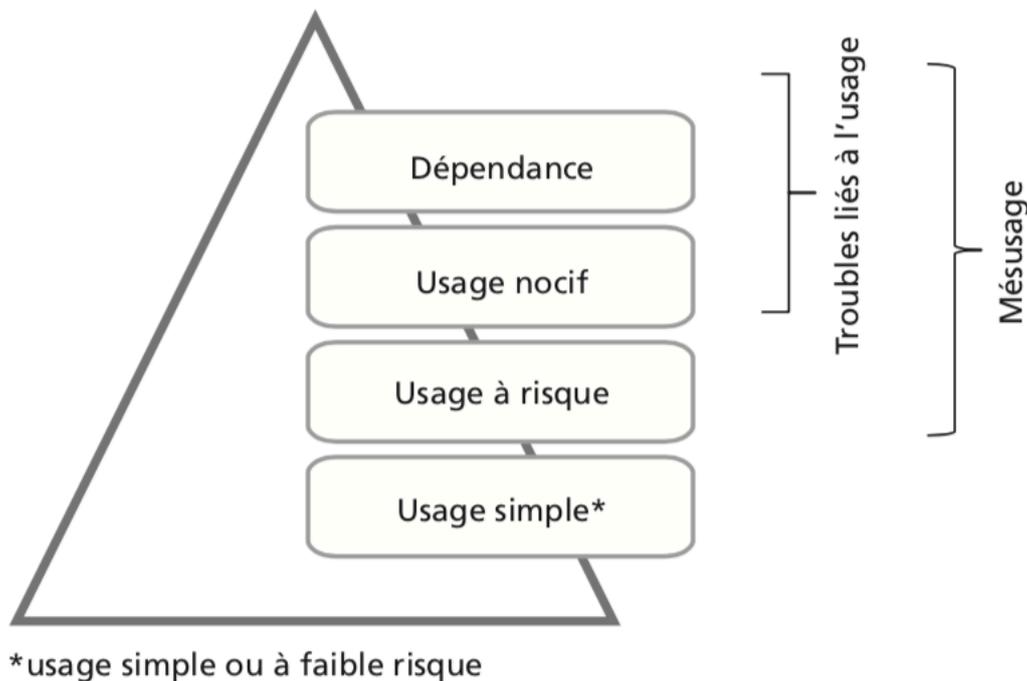


Figure 1 : usage, mésusage, troubles liés à l'usage : un continuum  
(source : Recommandations 2014 de la SFA)

### II.6.1. Non-usage

Aussi appelé « abstinence », il est défini par l'absence de consommation. Il peut être primaire quand il s'agit d'un non-usage initial (enfance, préadolescence par exemple) ou d'un choix durable et définitif (préférence personnelle, religieuse ou culturelle). Il peut également être secondaire quand il fait suite à une période de mésusage.

## II.6.2. Usage simple

L'usage simple, ou usage à faible risque, est défini par une consommation à la fois asymptomatique et inférieure aux seuils recommandés en France

## II.6.3. Mésusage

Le mésusage rassemble les usages qui ont ou qui risquent d'entraîner des conséquences négatives. On y retrouve donc l'usage à risque et les troubles liés à l'usage de l'alcool.

→ Usage à risque :

L'usage à risque est asymptomatique, mais est susceptible d'entraîner à plus ou moins long terme des dommages. C'est la forme la moins sévère du mésusage. On représente le risque de deux manières :

- Un risque différé et cumulatif : augmentation de la mortalité et de la morbidité au-delà d'une certaine quantité d'alcool pure ingérée en fonction du temps.
- Un risque immédiat : la consommation devient nocive selon certaines circonstances (conduite de véhicule, poste de sécurité, consommation rapide ou associée à d'autres substances psychoactives, pathologies organiques ou psychiatriques associées, modification de la tolérance, situations pathologiques particulières comme la grossesse).

→ Troubles liés à l'usage de l'alcool :

Ces troubles sont définis par la présence de symptôme et non pas un niveau de consommation. C'est l'ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à consommer de l'alcool malgré des problèmes significatifs liés à cette consommation. Ces troubles correspondent à des ensembles tels qu'on les retrouve décrit dans la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies – 10<sup>ème</sup> édition) proposée par l'OMS : intoxication alcoolique aiguë, utilisation nocive pour la santé, syndrome de dépendance, syndrome de sevrage alcoolique, syndrome de sevrage avec delirium, trouble psychotique, syndrome amnésique, troubles résiduels et trouble psychotique de survenue tardive, complications physiques, psychiques ou sociales de la consommation, un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de consommer, une perte de contrôle de la consommation, ou la poursuite de la consommation dans des situations dangereuses.

On distingue un gradient de sévérité dans l'apparition de ces troubles, et le CIM-10 propose deux diagnostics hiérarchisés : l'usage nocif et la dépendance. La dépendance est donc considérée dans ces recommandations comme la forme la plus sévère des troubles liés à l'usage de l'alcool.

Cependant, notons que comme définit précédemment, le DSM-V publié en mai 2013 regroupe dans les troubles liés à l'usage de l'alcool les critères décrits dans le DSM-IV sous les notions d'abus et de dépendance en abandonnant les termes, en plus d'inclure la notion – relativement récente – de *craving* (définie par la suite).

Parallèlement à cette classification, l'Organisation Mondiale de la Santé a établi plusieurs niveaux de risque avec des seuils différents selon le sexe du patient.

Notons tout d'abord que l'unité de mesure servant à définir les seuils de risque en France est le verre standard. Un verre standard est défini par une quantité d'alcool pur de 10 grammes (correspondant approximativement à 10 cl de vin, à 25 cl de bière à 5 % vol, ou à 3 cl d'alcool à 40 % vol).



Figure 2 : volume du verre standard en fonction du produit consommé  
(source : site internet alcool-info-service)

Selon l'OMS, la consommation d'alcool peut être catégorisée en différents niveaux de risque pour la santé :

• Critères de l'OMS pour les risques aigus liés à une consommation un jour donné :		
	Consommation totale (g/j)	
	Hommes	Femmes
- Faible	1 à 40	1 à 20
- Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40
- Élevé	> 60 à 100	> 40 à 60
- Très élevé	> 100	> 60
• Critères de l'OMS pour les risques chroniques liés à une consommation habituelle :		
	Consommation totale (g/j)	
	Hommes	Femmes
- Faible	1 à 40	1 à 20
- Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40
- Élevé	> 60	> 40

Figure 3 : niveaux de risque de consommation selon l'OMS  
(source : Recommandations 2014 de la SFA)

Ces repères donnés par l'OMS sont souvent cités comme étant la référence, mais de façon totalement inadéquate : les seuils proposés par l'OMS étaient à l'origine destinés à guider les études épidémiologiques mais n'étaient en aucun cas voués à servir de seuils de consommation pour le grand public (ces seuils ont donc été détournés de leur objectif initial et de leur utilité en terme de santé publique).

Les repères diffusés par les institutions de santé françaises s'avèrent plus stricts que ceux de l'OMS. Les préconisations actuelles en France sur la consommation de boissons alcoolisées, reposent principalement sur des repères moyens fixés à :

- 2 verres standards soit 20 g d'alcool par jour pour les femmes ;
- 3 verres standards soit 30 g par jour pour les hommes ;
- 4 verres standards maximum en une seule occasion pour un usage ponctuel quel que soit le sexe.

Ces recommandations sont généralement assorties d'une exhortation à respecter au moins deux jours par semaine sans consommer d'alcool et à l'abstinence dans des cas particuliers bien identifiés, tels que durant la croissance, la grossesse et l'allaitement. (25)

Ces normes proviennent des premières expérimentations dans le cadre du développement dans la pratique des médecins généralistes du RPIB (Repérage Précoce et Intervention Brève). L'objectif est d'aborder la consommation d'alcool avec les patients, de repérer une consommation problématique et de donner un conseil minimal, notamment un rappel de quantité maximale pour laquelle il existe un risque pour sa santé. Cette stratégie est une adaptation française par l'ANPAA (Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie) de la campagne « *Drinking less is better* » de l'OMS débutée dans les années 80. (26)

De plus, l'Institut National du Cancer (INCa) publie en 2009, dans le cadre de son Programme National Nutrition Santé (PNNS), des recommandations nommées « Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations ».

Dans ce document, les recommandations sont littéralement les suivantes :

*« La consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de plusieurs cancers. Le risque augmente avec la quantité totale d'alcool consommée. L'augmentation est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour, qu'elle soit quotidienne ou concentrée sur certains jours de la semaine. Quel que soit le type de boisson alcoolisée, il existe un risque. Étant donné la consommation élevée de boissons alcoolisées en France, il est important d'inciter les consommateurs à réduire leur consommation et de prendre en charge les buveurs dépendants. En matière de prévention des cancers, la consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...).*

*Recommandations :*

- *Il convient de ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque.*
- *En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, il est conseillé de limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation. En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge.*
- *Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées. » (25)*

## II.7. Abstinence

L'abstinence est le renoncement volontaire et durable à la satisfaction d'une envie. Dans le cas de l'alcoolisme, le DSM-V définit comme rémission complète une période d'abstinence de 12 mois.

## II.8. Ivresse

L'ivresse est définie comme étant une manifestation de durée variable d'une consommation aiguë d'alcool. Elle se traduit cliniquement par une atteinte fonctionnelle des capacités psychologiques et psychomotrices, sans phénomène de dépendance associé.

Elle peut être « occasionnelle » quand elle survient moins de trois fois dans l'année. Au-delà, il s'agit d'ivresses « répétées ». Les ivresses « régulières » ont lieu plus de 10 fois dans l'année.

## II.9. *Binge drinking* ou « biture express »

C'est une consommation aiguë et intense d'alcool. C'est une alcoolisation paroxystique intermittente. L'OMS le définit comme étant la consommation, au moins une fois toutes les deux semaines, durant au moins six mois (27) :

- Pour les femmes, d'au moins 4 verres en une seule occasion
- Pour les hommes, d'au moins 5 verres en une seule occasion

Le *binge drinking* peut également être défini comme la consommation d'au moins 60 grammes d'alcool pur en deux heures, soit 6 verres standards. (28)

Ce type de consommation, bien qu'adoptée de façon occasionnelle, peut être excessivement néfaste pour la santé. Il est établi que la surconsommation en une dose unique a un rôle aggravant face à la consommation d'une même quantité d'alcool sur un rythme hebdomadaire.

## II.10. Craving

Le *craving* se définit par une envie irrépressible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là. Le consommateur va alors ressentir un besoin impérieux et incontrôlable qui, s'il n'est pas satisfait, entrainera des souffrances physiques et psychiques. Cet état pourra s'accompagner d'insomnie, de fatigue,

d'agressivité, d'anxiété, voire de dépression. Enfin, on note chez les patients dépendants une grande variabilité d'expression de ce *craving*.

Pour le définir au mieux, un certain nombre de modèles théoriques du *craving* ont pu être décrits mais on s'intéressera plus particulièrement au travail du hollandais Roel Verheul qui décrit en 1999 un modèle psychobiologique tri-directionnel du *craving* à l'alcool. (29) (30)

Il y décrit trois types de *craving*, dont chacun trouve sa cause dans un dysfonctionnement neurobiologique qui lui est propre :

→ *Craving* de récompense ou *reward craving*

L'objectif de la consommation du produit est de stimuler les aires du plaisir. Le système de régulation neurobiologique incriminé serait dopaminergique/opioïdurgique.

Ce type de *craving* va être principalement retrouvé dans les addictions à la cocaïne, au crack, et au niveau de l'alcoolisme de type II de Cloninger (*voir annexe n°1*), notamment dans la pratique du *binge drinking*.

→ *Craving* de soulagement ou *relief craving*

Ce type de *craving* s'apparente à un trouble anxieux généralisé. L'objectif de la consommation du produit est de soulager une éventuelle tension ou de diminuer un stress. C'est sous la dépendance du système gabaergique/glutamatergique que l'on va retrouver ce type de *craving*. Il est retrouvé chez les intoxiqués chroniques au cannabis (consommateurs de plus de cinq joints par jour), dans l'alcoolisme de type I de Cloninger (*voir annexe n°1*).

→ *Craving* obsédant ou *obsessive craving*

L'objectif de la consommation du produit est de calmer les obsessions du sujet. Un dysfonctionnement du système sérotoninergique, proche de celui des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) en serait la cause.

On retrouvera ce type de *craving* dans les addictions au sexe, à internet, au jeux, mais aussi la boulimie. L'alcoolisme compulsif serait engendré par cette perte de contrôle.

## II.11. Pharmacologie de l'éthanol

### Action sur le système nerveux central

L'effet de l'éthanol sur le SNC (Système Nerveux Central) ne se résume pas à une action ciblée sur une cible en particulier, mais à un ensemble diffus de cibles : membranes cellulaires, éléments intracellulaires, modulation des récepteurs de neurotransmetteurs ou de neurohormones.

Il affecte le système dopaminergique et le système opioïdérique, mais ce sont les systèmes gabaergique et glutamatergique qui seront les plus altérés par l'éthanol. (31)

Le **système dopaminergique** est considéré comme la voie du « plaisir » et de la « récompense », et la dopamine en est le neurotransmetteur. Une forte augmentation de la libération de dopamine est observée au niveau de l'aire tegmentale ventrale après une consommation d'alcool. Cette dopamine va agir au niveau du noyau accumbens (notion de « plaisir ») et du cortex préfrontal (notion de « décision ») du sujet, provoquant chez lui plaisir et bien-être. Notons cependant que lors d'une consommation chronique d'alcool, un déficit en dopamine se met en place, qui sera responsable des états dysphoriques en cas de tentative de sevrage. (32) (31)

Une consommation d'alcool entraîne une augmentation des niveaux d'endorphine au niveau cérébrale. Ce neurotransmetteur agit sur les récepteurs du **système opioïdérique** et va en retour entraîner une augmentation de l'activité dopaminergique. Le récepteur principal de l'appétence à l'alcool est le récepteur mu. Les autres récepteurs opioïdes (kappa et delta), semblent également avoir un rôle dans l'attraction pour l'alcool et les phénomènes de dépendance. (32)

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères (**système gabaergique**). Stimuler un de ses récepteurs (le GABA<sub>B</sub>) entraîne la diminution de l'activité dopaminergique du circuit de la récompense. (33) Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus abondant du SNC des mammifères (**système glutamatergique**), et son action réside dans la modulation du système de récompense dopaminergique.

Notons que chez un sujet non dépendant, une prise d'alcool entraîne le renforcement du système inhibiteur GABA ainsi que l'inhibition du système excitateur à glutamate (l'éthanol agit comme un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate). En cas de consommation chronique et massive d'alcool, c'est le phénomène inverse qui se produit : l'effet inhibiteur

GABA disparaît avec apparition d'un phénomène de tolérance et le système exciteur à glutamate s'emballé et se trouve renforcé, pouvant conduire à des crises comitiales (épileptiques et convulsives) et l'apparition d'un Delirium Tremens (DT).

### **Métabolisation de l'éthanol**

L'alcool est métabolisé et éliminé par le foie. L'alcool y est transformé en acétaldéhyde par une enzyme, l'alcool déshydrogénase (ADH). C'est l'acétaldéhyde, toxique, qui va provoquer des perturbations dans tout l'organisme. L'acétaldéhyde est ensuite métabolisé en acétate par l'acétaldéhyde déshydrogénase (AIDH). L'acétate est alors transformé en acétylcoenzyme A (AcétylCoA) qui sera intégrée dans le cycle de Krebs conduisant ainsi à la production d'eau de gaz carbonique et d'énergie cellulaire (ATP).

En cas de consommation massive d'alcool, une voie supplémentaire d'élimination est activée grave au système microsomial d'oxydation de l'éthanol (système MEOS, et plus particulièrement le cytochrome P450 II E1) et va permettre d'éliminer jusqu'à 25 % de l'alcool ingéré par le sujet.

En cas de consommation chronique ou massive d'alcool, le système ADH est rapidement saturé, ce qui entraîne l'activation rapide du système MEOS et une dégradation rapide de l'alcool en acétaldéhyde. Le temps d'élimination de l'acétaldéhyde est lui inchangé, ce qui implique sa présence prolongée et en quantité plus importante, donc une exposition à sa toxicité augmentée.

### **Action sur la membrane cellulaire**

L'éthanol est une molécule lipophile qui va se lier aux phospholipides de la membrane cellulaire, entraînant une modification structurelle de cette dernière. L'éthanol la « fluidifie » en augmentant le rapport cholestérol/acides gras des phospholipides, ce qui modifie la transmission de l'influx nerveux entre les neurones. Ce phénomène est réversible et après élimination totale de l'éthanol, la membrane retrouve son aspect normal.

En cas d'alcoolisation chronique, on observe le même phénomène, mais l'organisme va enrichir la membrane cellulaire en cholestérol et acides gras polyinsaturés, entraînant une rigidification de la membrane rendant le passage de l'alcool plus difficile et conduisant alors à une augmentation de la dose ingérée pour retrouver un effet identique, ce qui est la définition de l'accoutumance.

L'éthanol est aussi responsable d'une hyperpolarisation membranaire neuronale qui cause l'inhibition de son activité (par l'entrée d'ions chlorures Cl<sup>-</sup>). Il inactive également les récepteurs calciques. Ces deux actions entraînent une dépression du SNC.

## II.12. Syndrome de sevrage alcoolique et delirium tremens

L'évolution vers le Delirium Tremens (DT) constitue la forme grave du syndrome de sevrage alcoolique. On y distingue en effet 3 niveaux, de modéré à sévère :

- les hallucinations alcooliques ;
- les crises convulsives ;
- le delirium tremens

Les signes cliniques d'un syndrome de sevrage vont s'installer progressivement quelques heures après une diminution ou l'arrêt de la consommation d'alcool. Chez un patient non pris en charge, lorsque les premiers signes surviennent, ils représentent un inconfort pour le patient, imposant pour lui une consommation alcoolique pour y mettre un terme.

Le niveau où s'expriment les hallucinations alcooliques est caractérisé par un désordre passager de la perception sensitive et somatique de l'environnement du patient. La Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) estime que 25 % des patients qui vont présenter un syndrome de sevrage vont être victimes de ces hallucinations. (31) Ce désordre est plus souvent auditif, mais il peut être aussi tactile, visuel. Une paranoïa, un délire de persécution peuvent aussi se mettre en place, contribuant alors largement à l'état d'agitation ressenti par le patient. La survenue de crises convulsives – le plus souvent courtes – intervient 7 à 48h après une diminution ou l'arrêt de la consommation d'alcool.

L'état de delirium tremens associe une hyperactivité du système nerveux autonome, un état de désorientation, un état confusionnel, un délire hallucinatoire, et la survenue possible de crises convulsives. C'est la forme la plus sévère du syndrome de sevrage alcoolique. Les hallucinations du delirium tremens vont être différentes des hallucinations alcooliques en ce sens que l'adhésion du patient à son délire va être totale.

Sans prise en charge et en l'absence de traitement préventif du syndrome de sevrage, 5 % des patients évoluent vers le delirium tremens. Le DT peut s'installer après 48 ou 72 heures de sevrage, mais aussi plus tôt ou à distance. Cet état pathologique peut évoluer en 5 jours à 2 semaines. (35)

Le principal traitement est la sédation, mais les traitements symptomatiques des troubles hydro-électriques, des carences vitaminiques et la surveillance des patients pris en charge pour une situation de sevrage alcoolique assure une prise en charge globale et optimale des

patients. Notons que ces traitements seront décrits dans la partie « médicaments du sevrage » de cette thèse.

Sans prise en charge et traitement adapté, la mortalité précédemment observée était de 35 %. (36) L'utilisation des benzodiazépines a permis de faire chuter ce taux à 15 %, et de nos jours à 5 % lorsque la prise en charge globale de ce trouble est mise en place. (37)

### III. Prise en charge de l'alcool-dépendance

---

Une fois le repérage d'un mésusage de l'alcool effectué, doit se poser la question de la prise en charge.

Pour rappel, le repérage d'un mésusage de l'alcool doit concerner tout patient, quel que soit son âge. Les différentes situations dans lesquelles le médecin doit rechercher un mésusage de l'alcool sont :

- lors de l'examen de routine,
- lors de la prescription d'un médicament connu pour interagir avec l'alcool (antibiotiques, antidépresseurs, antihistaminiques, benzodiazépines, myorelaxants, antalgiques opiacés, anti-inflammatoires, warfarine...),
- lors d'un passage au service d'accueil des urgences,
- chez les femmes enceintes ou avec désir de grossesse,
- chez les personnes à haut risque de boire en excès (fumeurs, adolescents et jeunes adultes),
- chez les personnes ayant des problèmes de santé souvent liés à la consommation excessive d'alcool (hypertension artérielle, arythmie cardiaque, dyspepsie, maladie du foie, dépression ou anxiété, insomnie, traumatismes),
- chez les personnes ayant une pathologie chronique résistante au traitement (douleur chronique, diabète, troubles gastro-intestinaux, dépression, cardiopathie, hypertension artérielle). (38) (24)

Notons que certaines populations vulnérables ou particulièrement exposées doivent faire l'objet d'une surveillance soutenue de la consommation d'alcool : femmes enceintes, adolescents (âge de la première expérimentation de l'alcool), sujets atteints de troubles psychiatriques ou de troubles d'usage d'autres substances, sujets âgés, sujets en situation de précarité.

Notons que pour que l'entrée dans la prise en charge soit optimale :

- le patient doit exprimer ses difficultés vis à vis de sa consommation d'alcool et son impact sur sa santé et dans sa vie au quotidien ;
- Il doit également exprimer son souhait de prise en charge et ses motivations.

La prise en charge du patient doit impérativement s'inscrire dans un accompagnement global, dans un parcours de soins. Elle va nécessiter une bonne préparation et son initiation requerra

une phase d'information préalable. Il sera nécessaire, pour avoir de meilleures chances de succès, de réunir des conditions psychologiques et sociales favorables au processus de sevrage et à son maintien dans le temps. Cela peut cependant induire de différer la prise en charge thérapeutique. On orientera alors le patient motivé, selon les objectifs, les conditions psychosociales et la thérapeutique choisie vers une prise en charge adaptée : en ambulatoire ou en institution.

### III.1. Évaluation (24)

La prise en charge va être précédée d'une évaluation de la situation du patient. Cette évaluation a deux fonctions importantes : elle va aider le patient et le clinicien à établir des objectifs communs de traitement, ainsi qu'une stratégie pour le traitement. Notons que des patients différents auront recours à des approches différentes car les patients atteints d'alcoolodépendance souffrent tous de problèmes différents. Les problèmes accompagnant la maladie comme les problèmes sous-jacents doivent être identifiés.

Cette évaluation est organisée en quatre sous catégories : une évaluation addictologique, une évaluation somatique et biologique, une évaluation psychologique et pour finir une évaluation socio-éducative.

#### → Évaluation addictologique

Deux paramètres ont montré une relation de proportionnalité avec les principaux risques médicaux liés à l'alcool : la consommation moyenne d'alcool et la fréquence des jours à forte consommation (considérés comme les jours où la consommation est supérieure ou égale à six verres standard) (39,40). Il est donc utile de commencer par les évaluer. De plus, la sévérité d'un mésusage de l'alcool peut se mesurer par un décompte du nombre de critères diagnostiques du trouble de l'usage tel que les exprime le DSM-V. Il propose un diagnostic du trouble de l'usage de l'alcool à onze critères avec trois niveaux de sévérité : faible (au moins deux critères présents sur onze), modéré (au moins quatre) et sévère (au moins six).

L'OMS, depuis les années 80, suit une stratégie basée sur la réduction de la consommation nocive d'alcool et promeut dans ce cadre les RPIB (repérage précoce intervention brève). C'est dans ce cadre que le questionnaire AUDIT-C (version courte de l'*Alcohol Use Disorder Identification Test*, voir annexe n°2) peut être utilisé pour une rapide évaluation en soins primaires de la sévérité du mésusage. Un score égal ou supérieur à trois chez la femme et

égal ou supérieur à quatre chez l'homme doit laisser penser un mésusage de l'alcool. Un score égal ou supérieur à dix chez la femme ou chez l'homme évoque une dépendance à l'alcool.

Il faudra également faire préciser l'historique du mésusage (l'ancienneté, les éventuelles périodes d'abstinence ou des phases d'améliorations ressenties par le patient) ainsi que l'historique des interventions thérapeutiques. On recherchera enfin la présence éventuelle d'un trouble comportemental ou d'usage à d'autres substances, particulièrement le tabac, le cannabis et le jeu pathologique.

→ Évaluation somatique et biologique

### **Impact sur le cerveau**

Le dépistage des complications fait partie de la prise en charge des patients. Des troubles neuropsychologiques induits par la consommation d'alcool peuvent affecter la mémoire et d'autres fonctions telles que l'inhibition, la flexibilité mentale, la planification ou les capacités mnésiques.

### **Carences vitaminiques**

Les carences nutritionnelles sont également très fréquentes en cas de mésusage de l'alcool. Des troubles neurologiques ou neuropsychologiques doivent conduire à l'exploration d'une carence nutritionnelle, notamment en thiamine (vitamine B1). Le clinicien doit alors évaluer les critères de dénutrition protéino-énergétiques : indice de masse corporelle, albuminémie, pré-albuminémie, évaluation de la perte de poids.

### **Atteintes hépatiques**

La maladie alcoolique du foie est aussi une complication fréquente de la consommation excessive d'alcool. Elle est cliniquement asymptomatique pendant des années, et comprend plusieurs stades lésionnels, réversibles ou non (stéatose, stéatohépatite, cirrhose, carcinome hépatocellulaire). La cirrhose peut être asymptomatique (compensée) ou associée à des complications (décompensée), les plus fréquentes étant l'ascite, l'hémorragie digestive, l'encéphalopathie et l'infection.

### **Investigations biologiques**

Des examens biologiques peuvent être réalisés afin de rechercher d'éventuelles complications somatiques de la consommation d'alcool : numération formule sanguine, TP, ASAT, ALAT, gamma-GT. En cas d'anomalies, le bilan est complété à la recherche d'une cirrhose compensée.

Les marqueurs biologiques spécifiques utilisés dans le dépistage et le suivi d'une alcoolisation chroniques vont être :

- Les gamma-GT (gamma Glutamyl Transferase)
- Le VGM (Volume Globulaire Moyen)
- Les transaminases (ASAT, ALAT)
- Les triglycérides
- L'uricémie
- La CDT (transferrine déficiente en hydrates de carbone)
- La SDT (transferrine désialylée)

Concernant la spécificité, bien que les gamma-GT, la CDT et le VGM soient les marqueurs les plus couramment utilisés, la CDT est le marqueur le plus spécifique de la consommation d'alcool. L'utilisation de la mesure gamma-GT associée au VGM donne une meilleure efficacité que la mesure d'un seul marqueur. (41)

Notons également la récente utilisation de l'éthylglucuronide (EtG) urinaire, métabolite de l'alcool. C'est un marqueur direct, hautement spécifique et très sensible puisque de 1 à 2 % de l'alcool absorbé est éliminé dans les urines sous forme d'éthylglucuronide (EtG). (42)

### **Dépistages et sérologie**

Le dépistage des hépatites virales B et C est également recommandé lorsqu'un mésusage de l'alcool s'associe à certains facteurs de risque (antécédent de toxicomanie par voie veineuse, rapports sexuels non protégés, etc.). Lorsqu'il existe une augmentation des transaminases prédominant sur les ALAT, ce dépistage est également recommandé. Le dépistage du statut sérologique VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est réalisé en fonction des facteurs de risque et nécessite l'accord du patient.

#### → Évaluation psychologique

Une dépression, un trouble anxieux et un risque suicidaire accru sont des comorbidités psychiatriques que l'on va retrouver au cours de la vie chez plus d'un tiers des sujets présentant un mésusage de l'alcool. De même, le mésusage de l'alcool aggrave la symptomatologie psychiatrique. Afin d'éliminer une éventuelle responsabilité de la consommation excessive d'alcool dans l'expression de symptômes psychiatriques, une période d'abstinence ou de consommation à faible risque au moins égale à deux semaines est recommandée avant d'éliminer un trouble psychiatrique lié à l'usage de substance ou de

mettre en place un traitement pharmacologique spécifique. Notons que les recommandations indiquent qu'une attention particulière doit être donnée à l'évaluation du risque suicidaire.

→ Évaluation socio-éducative

L'évaluation de la stabilité des liens sociaux prendra en compte l'étude du parcours éducatif du patient (ses qualifications, ses aptitudes et activités professionnelles, la stabilité de son emploi ou son éventuelle précarité, son éventuel handicap), les valeurs de son entourage social (encourage la consommation d'alcool ou valorise sa modération), le mode de vie et d'hébergement (seul ou accompagné, domicile ou situation précaire ou insalubre), sa situation financière et éventuellement sa situation judiciaire.

Enfin, en cas de trouble de l'usage sévère, l'amélioration des conditions de vie du patient est un élément important pour l'efficacité de sa prise en charge, tout comme sa motivation au changement. Ce sont des données subjectives mais importantes à évaluer : elles sont le témoignage du passé et du vécu du patient, et peuvent déterminer une demande d'aide ou des modalités de traitement particulières. Il est donc nécessaire de les inclure dans l'évaluation du patient.

L'analyse de l'évaluation initiale permettra de poser les bases du projet de soins permettant ainsi une prise en charge globale ou médico-psycho-sociale.

### III.2. Objectifs de la prise en charge

La thérapie peut s'orienter selon deux objectifs à déterminer avec le patient :

- l'abstinence d'un côté, comprenant deux phases aux thérapeutiques distinctes : le sevrage et l'aide au maintien de l'abstinence (prévention des rechutes ),
- une stratégie de réduction de sa consommation d'alcool de l'autre.

#### Focus sur la stratégie de réduction de la consommation d'alcool :

Idéologie d'apparition relativement récente, la stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool est formalisée en mai 2010 par l'adoption par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou WHO pour World Health Organisation) de la résolution WHA63.13. (43)

L'OMS et ses états membres reconnaissent par ce texte que l'usage nocif de l'alcool et le développement socioéconomique sont étroitement liés. Cette stratégie est le fruit de l'engagement pris par les États Membres de l'Organisation Mondiale de la Santé à mener une action durable à tous les niveaux. Elle constitue un ensemble d'options et de mesures dont la mise en œuvre peut être envisagée (et ajustée) compte tenu des circonstances nationales – par exemple en fonction du contexte religieux et culturel – des priorités nationales de santé publique, ainsi que des ressources, des capacités et des possibilités de chaque état membre.

En France cette stratégie intitulée « Boire moins c'est mieux » (26) est une adaptation menée par l'ANPAA (Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie) de la campagne « *Drinking less is better* » de l'OMS.

Pour l'alcool, la stratégie de réduction des risques s'est inspirée de programmes d'échange de seringue de patient toxicomanes dans les années 80. Plusieurs acteurs socio-sanitaires et associations d'usagers avaient en effet constaté que le partage de seringues parmi les usagers de drogues était une pratique à risque élevé de transmission du VIH. (44).

C'est une démarche globale, pragmatique et évolutive. Ses principes de base sont le non-jugement, un bas seuil d'exigence, la proximité avec la réalité de l'utilisateur et sa participation active au programme, s'adressant aussi bien aux patients qui ne veulent ou ne peuvent pas arrêter de consommer, offrant alors une alternative au paradigme de l'abstinence : la recherche d'abstinence n'est plus qu'une option parmi un ensemble de propositions de traitement.

La relation professionnelle de santé-patient s'en trouve ainsi renforcée car privilégiant la confiance et la fixation d'objectifs consensuels, qui est un facteur favorisant l'atteinte de l'objectif initialement fixé.

### **III.3. Outils actuels**

Dans le cadre de la prise en charge globale d'une addiction à l'alcool, le clinicien et/ou les professionnels de santé interagissant avec le patient vont avoir à leur disposition de nombreux outils à visée psycho-sociale ou socio-éducative : ce sont les traitements non médicamenteux. Ils sont essentiels à une prise en charge globale du patient dépendant et leur utilisation sera déterminée en fonction des objectifs fixés suite à l'évaluation initiale. Seront décrits dans cette partie de façon non exhaustive les traitements non médicamenteux utilisés et ayant été évalués dans le domaine de l'addiction. (45)

#### **Agir sur la relation avec le patient**

Afin de mettre en place une relation thérapeutique saine avec le patient, l'empathie, le respect et le non-jugement seront les fondations sur lesquelles l'entretien motivationnel et l'intervention brève vont se construire. Ces deux outils visent à modifier le comportement du patient. L'entretien motivationnel permet de renforcer la motivation et de travailler la relation avec le patient. L'intervention brève reprend des points utilisés dans l'entretien motivationnel et est destiné à être utilisable sur un temps court et par tout professionnel.

#### **Utilisation de techniques de psychothérapie**

Si les professionnels de l'addictologie semblent s'en détourner au profit d'autres outils aujourd'hui en France, la psychanalyse – reposant sur l'analyse et le décryptage de conduites et de l'inconscient – est une technique de psychothérapie utilisée nécessitant cependant la bonne adhésion dans le temps du patient.

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), d'apparition plus récente (XX<sup>e</sup> siècle), reposent sur l'analyse et la compréhension par le patient et avec ses ressources/compétences de certains de ses comportements (notamment la rechute, le *craving*).

L'EMDR (pour « *eye movement desensitization and retroprocessing* ») est une technique datant de la fin des années 80 de désensibilisation et de retraitement par mouvements oculaires. Elle puise en partie son inspiration dans l'hypnose. Le patient réagit à une stimulation sensorielle bi-alternée (droite-gauche) qui se pratique par mouvements oculaires, mais aussi par stimuli auditifs ou tactiles. Le patient est acteur de sa prise en charge et l'on

cherchera à mettre en lien les situations avec les pensées, les émotions et les sensations corporelles.

L'hypnose, ou l'état hypnotique, est un état modifié de conscience que l'on va utiliser à visée psychothérapeutique. C'est une pratique « non conventionnelle » dont l'utilisation se développe de plus en plus – notamment dans le cas du sevrage tabagique – mais dont l'utilisation est discutée du fait de la difficulté à mettre en place des protocoles répondant aux normes actuelles de la recherche et de la science.

L'art thérapie est une technique du début des années 80 qui vise à faire exprimer par le patient des émotions, des conflits, des souvenirs. La création au sens artistique du terme est utilisée afin d'établir une communication entre le patient et le thérapeute.

### **Autres approches**

Les interventions non pharmacologiques et non psychothérapeutiques telles que ateliers socio-éducatifs, les séances de sophrologie, de relaxation visent à recréer un lien potentiellement détruit entre le patient et son environnement social ou entre le patient et son corps. En l'absence de données scientifiques d'efficacité, les recommandations de la SFA considèrent ces pratiques comme utiles car permettant une meilleure réadaptation sociale, une meilleure estime de soi et un renforcement de l'engagement dans le changement d'habitudes de vie. (24)

La participation régulière à des groupes de paroles, dont la SFA considère qu'en France la plupart sont orientés vers l'aide au maintien de l'abstinence (hors associations de patients sur le baclofène), peut « améliorer le pronostic addictologique de certains patients et l'accès à ces derniers doit être facilité ». (24)

Une fois l'évaluation effectuée, les objectifs du patient déterminés et en plus de la prise en charge psychosociale et cognitivo-comportementale, la prise en charge de l'alcoolodépendance pourra bénéficier de traitements médicamenteux.

### **III.4. Prise en charge médicamenteuse**

#### **III.4.1. Médicaments du sevrage**

On définit le sevrage par la suppression de la consommation d'alcool. Dans certaines situations – si l'environnement social du patient est néfaste à la réussite du traitement et à l'atteinte d'objectifs précédemment fixés – ou dans le cas de certaines comorbidités psychiatriques ou somatiques, le sevrage peut se présenter comme alternative thérapeutique première.

Le sevrage représentera pour le patient une rupture comportementale, pouvant favoriser sa prise de conscience vis-à-vis de sa dépendance. Cette stratégie thérapeutique visera préférentiellement des patients en situation de dépendance sévère.

Le sevrage peut être réalisé en ambulatoire : le patient ne coupe alors pas nécessairement avec son activité professionnelle (bien qu'un arrêt de travail le temps du sevrage ambulatoire puisse faire partie de la prise en charge). Il est actif et accompagné de son entourage. Il faut simplement noter que maintenir le patient dans un environnement par le passé propice à la consommation d'alcool est un risque favorisant l'échec de la thérapie. La gestion d'un sevrage réalisé en ambulatoire implique un suivi rapproché et peut ne pas convenir à tout alcoolodépendant. Il sera donc contre-indiqué en cas d'antécédent de crises convulsives ou de delirium tremens, de dépendance physique sévère ou d'une autre pathologie psychosomatique sévère, soit selon les études dans 10 à 30 % des cas de sevrage. (46)

Le sevrage peut également être réalisé en milieu hospitalier. Cette méthode permet une meilleure surveillance du patient permettant la prévention du risque de délirium trémens, une meilleure évaluation globale de sa situation, une évaluation de ses comorbidités ainsi que son extraction d'un environnement éventuellement nocif et ne possède pas de contre-indications. Le protocole de soin sera alors entièrement adapté et potentiellement évolutif face aux difficultés rencontrées par le patient. On notera cependant son coût supérieur au sevrage ambulatoire, et l'image parfois négative que comporte une hospitalisation vis-à-vis de l'entourage - notamment professionnel - du patient. (22)

Selon les reconnaissances de la SFA, la prise en charge doit reposer sur ces quatre éléments principaux :

- l'information du patient : l'explication au patient, et si possible à une personne qu'il aura désignée dans son entourage, du déroulement du sevrage et de son suivi améliore le confort du patient et permet de réduire les doses de benzodiazépines
- la prescription de benzodiazépines
- l'hydratation
- l'apport vitaminique

### III.4.1.1. Benzodiazépines

L'objectif des traitements pharmacologiques est d'atténuer les manifestations anxieuses et neuro-dégénératives et de prévenir les complications (en particulier le delirium tremens, un syndrome confusionnel mortel dans 35 % des cas) qui peuvent survenir au moment du sevrage.

Le syndrome de sevrage alcoolique regroupe les manifestations symptomatiques survenant dans les suites immédiates ou différées jusqu'au dixième jour suivant l'arrêt de la consommation d'alcool. Ces manifestations traduisent un état de manque psychique, comportemental et physique. Il n'apparaît pas de façon systématique. Son intensité va être variable selon les antécédents de sevrage du patient traité, ses comorbidités et éventuels mésusages associés. Il ne va nécessiter de prise en charge thérapeutique adaptée que pour 10 à 20 % des patients, et sera limité et sans complications chez 95 % des alcoolodépendants. Le syndrome de sevrage apparaît le plus souvent 6 à 12 heures après l'arrêt de la consommation d'alcool. Il va perdurer jusqu'à 5 jours et régresse alors spontanément. (48)

L'utilisation d'une benzodiazépine est aujourd'hui le traitement médicamenteux de première intention de prévention du syndrome de sevrage alcoolique. Les benzodiazépines réduisent à la fois l'incidence et la sévérité du syndrome de sevrage, des crises comitiales et du délirium trémens.

Les benzodiazépines sont pourvues de propriétés myorelaxantes, anti-convulsivantes, sédatives, hypnotiques, amnésiantes et anxiolytiques.

Leur utilisation dans la prévention du syndrome de sevrage alcoolique va permettre :

- de limiter les symptômes de sevrage dans leur globalité,
- de diminuer la fréquence des accidents de sevrage de 10 à 20 %,

Les molécules à demi-vie longue sont utilisées préférentiellement car elles vont présenter une meilleure stabilité de la concentration sérique, et semblent plus efficaces sur le risque de récurrence des symptômes, les convulsions et l'anxiété de sevrage.

C'est le cas du diazépam (Valium®) qui figure parmi les molécules recommandées par la SFA en première intention du fait de sa rapidité d'action, de sa demi-vie longue, du recul que l'on a sur son utilisation, et de l'expérience de son efficacité. Par contre, du fait de sa demi-vie longue, elle présente un risque important d'accumulation chez un patient en situation d'insuffisance hépatique, donc d'un risque de surdosage.

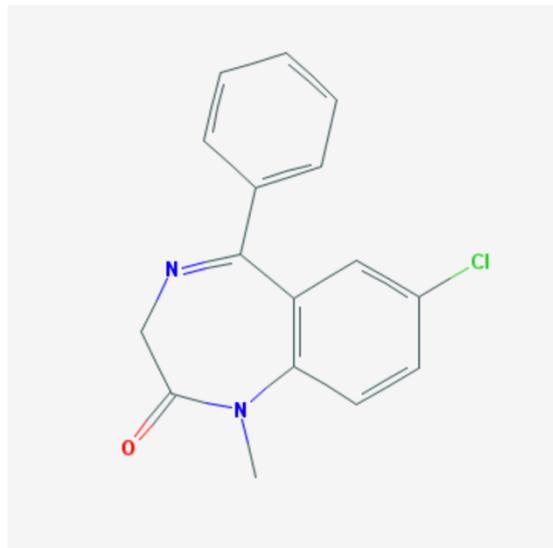


Figure 4 : structure moléculaire du diazépam (Valium®)  
7-chloro-1-méthyl-5-phényl-3H-1,4-benzodiazépin-2-one  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Les recommandations vont décrire différents protocoles de prescription suivant la benzodiazépine utilisée. La prescription du diazépam peut s'effectuer selon plusieurs schémas posologiques : (49) (50)

À des doses fixes :

- Jour 1-2-3 : 10 mg, 2 à 4 fois par jour,
- Jour 4 : 10 mg, 1 à 3 fois par jour.

Dans ce schéma, l'administration (préférentiellement per os) de 10 mg de diazépam est réalisée toutes les 6 heures pendant 1 à 3 jours. On réduit ensuite d'une prise par jour jusqu'à arrêt. C'est un protocole qui va s'adresser préférentiellement aux patients suivis en soins ambulatoires. Il prouvera aussi son intérêt, comparativement au schéma adaptatif suivant, chez des patients ayant des difficultés à percevoir et à communiquer sur leur symptomatologie.

À des doses adaptées aux symptômes :

- Jour 1 : 10 mg toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins et sans dépasser 60 mg,
- Jour 2 : 10 mg toutes les 6 à 8 heures, selon les besoins,
- Jour 3 : 10 mg toutes les 12 heures, selon les besoins,
- Jour 4 : 10 mg au coucher, selon les besoins.

Dans ce schéma, la prise de 60 mg de diazépam est répartie en 6 prises le premier jour. On réduit ensuite d'une prise par jour jusqu'à arrêt. Cependant, chaque délivrance va nécessiter la réalisation préalable d'un score de sevrage (*par exemple grâce à l'échelle CIWA-Ar, voir annexe n°3*) (24), et les mesures sont réalisées à intervalle régulier, adaptées à la sévérité des troubles jusqu'à la stabilité. Une surveillance pluriquotidienne est nécessaire et de ce fait, c'est un schéma thérapeutique qui s'adresse plutôt à des patients suivis en soins résidentiels. Les avantages de ce protocole sont l'administration d'une moindre dose totale de benzodiazépine ainsi qu'une durée de traitement raccourcie. Enfin, et pour des raisons de sécurité (risque de transfert de dépendance, présence d'un effet rebond), la prescription du diazépam au-delà de 7 à 10 jours n'est pas justifiée.

Les benzodiazépines à demi-vie brève vont, elles, présenter un potentiel d'abus plus élevé, mais seront utilisées préférentiellement dans le cas d'une insuffisance hépatocellulaire. Elles sont également préférées dans certaines situations cliniques : traumatisme cérébral récent, troubles respiratoires, obésité morbide. Notons cependant que leur protection anticonvulsivante est moindre en raison de plus grandes fluctuations plasmatiques (24). C'est le cas de l'oxazépam (Seresta®).

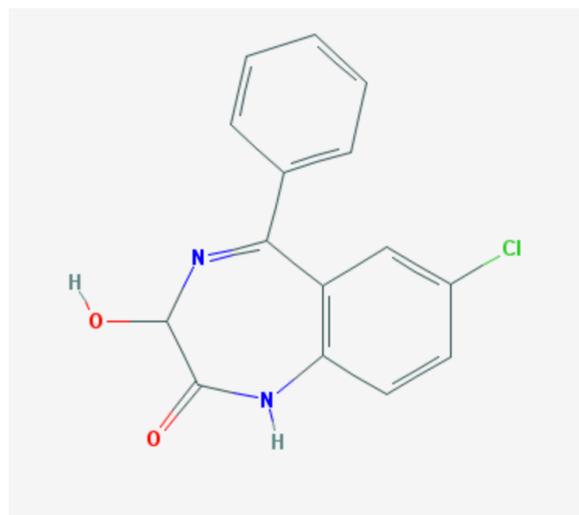


Figure 5 : structure moléculaire de l'oxazépam (Seresta®)  
7-chloro-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Enfin, la prescription de benzodiazépines devra faire l'objet d'une surveillance particulièrement renforcée chez des patients suivant un traitement de substitution aux opiacés : une bonne tolérance cardiorespiratoire devra être assurée en début de traitement, notamment la nuit. En cas de surdosage en benzodiazépine, le flumazénil par voie IV sera utilisé comme antidote. Attention néanmoins au risque augmenté de convulsion suite à son administration, qui impose son utilisation dans le strict cadre d'une unité de réanimation.

#### **III.4.1.2. Hydratation**

L'hydratation sera réalisée per os chez le sujet conscient, et pendant toute la durée du sevrage. Les apports hydriques doivent être suffisants : Il est recommandé de consommer deux litres d'eau, ou de boissons peu sucrées, par jour. L'objectif de cet apport hydrique est de compenser des pertes liées à certains symptômes de sevrage, tels que les diarrhées, vomissements ou sueurs. Les apports hydriques doivent être suffisants mais sans hyperhydratation qui peut être nocive.

Ces perturbations hydriques peuvent également entraîner des troubles électrolytiques. On observe fréquemment une hypokaliémie et une hyponatrémie, pouvant être également accompagnée d'une hypomagnésémie. Un apport conjoint de sodium et de magnésium permet de corriger ces potentiels déficits.

### III.4.1.3. Vitaminothérapie

→ La thiamine (vitamine B1)

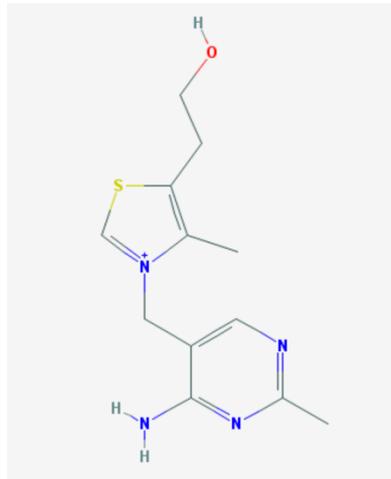


Figure 6 : structure moléculaire de la thiamine  
2-[3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-4-méthyl-1,3-thiazol-3-ium-5-yl]éthanol  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Une carence en thiamine est fréquemment observée chez le sujet alcoolo-dépendant. Elle est observée biologiquement ou cliniquement chez 30 à 80 % des patients. (24) Elle est à l'origine de troubles graves, neurologiques ou cardiaques. La période du sevrage va être propice à son apparition, particulièrement lorsqu'elle est accompagnée d'un apport en glucose. On administre alors per os de façon préventive de la thiamine, à tout début de sevrage. Notons qu'une consommation excessive d'alcool associée à une malnutrition aggrave l'absorption limitée de la thiamine. Une administration parentérale, de préférence par perfusion intraveineuse une fois par jour voire deux, est donc préconisée en cas de signes cliniques de carence au cours de la première semaine de sevrage.

Mécanisme d'action : (24) (48) (51)

Le pyrophosphate de thiamine (TPP) - la forme co-enzymatique de la vitamine B1 - est impliqué dans deux principales réactions métaboliques : la décarboxylation des acides  $\alpha$ -cétoniques et la transcétolisation. Le principal rôle physiologique de la vitamine B1 est donc en tant que coenzyme dans le métabolisme des glucides. Le TPP y est nécessaire pour plusieurs étapes de la dégradation du glucose pour fournir de l'énergie.

Outre son rôle métabolique comme coenzyme, la thiamine joue un rôle dans la fonction des neurotransmetteurs et dans la conduction nerveuse. À fortes doses, la thiamine supprime la

transmission des stimuli nerveux et va donc avoir un effet analgésique, particulièrement lorsqu'associée à la vitamine B6. Dans le cas d'une carence en thiamine liée à une forte consommation d'alcool associée ou non à une situation de malnutrition, des complications rénales et cardiovasculaires peuvent menacer le pronostic vital du patient.

Cependant, selon les dernières recommandations de la SFA, le niveau de preuve actuellement disponible est insuffisant pour guider le clinicien dans la dose, la fréquence, la voie d'administration ou la durée du traitement, que ce soit en termes de prophylaxie ou de traitement curatif. Les recommandations actuelles sont donc basées sur des observations, des pratiques cliniques et des avis d'experts.

La posologie minimale efficace serait de 200 mg par jour. (52) Les recommandations internationales préconisent son utilisation à hauteur de 300 mg par jour, pendant 5 jours. Le traitement peut être prolongé pendant 2 semaines.

En France, l'adaptation des modalités de prescription est liée à la présentation de la forme commercialisée de thiamine. Elle va être indiquée en absence de malnutrition à une dose quotidienne de 500 mg, répartie en 2 prises par 24h, pendant 5 jours. Le traitement est poursuivi à la dose de 250 mg par jour pendant 2 semaines en systématique. En situation de malnutrition, la posologie recommandée est de 500 mg par jour par voie parentérale répartie en deux fois sur 24 heures, pendant cinq jours puis un relais per os poursuivi au regard de l'évaluation clinique ou jusqu'à la reprise d'une alimentation équilibrée.

→ La pyridoxine (vitamine B6)



Figure 7 : structure moléculaire de la pyridoxine  
4,5-bis(hydroxyméthyle)-2-méthylpyridin-3-ol  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Mécanisme d'action : (24) (48) (51)

La pyridoxine fonctionne comme une coenzyme dans le métabolisme des acides aminés, du glycogène, des lipides, et dans la synthèse de l'hème et des acides nucléiques. Les symptômes classiques de la carence en vitamine B6 sont les lésions cutanées et des muqueuses (par exemple dermatite séborrhéique), l'anémie microcytaire, les convulsions cérébrales, la dépression et la confusion.

Une carence en pyridoxine semble favoriser l'apparition de crises convulsives au cours du sevrage du patient. Les effets neurotoxiques (risque de neuropathie périphérique) de la pyridoxine impliquent une vigilance particulière au cours du traitement. Sa prescription ne doit donc idéalement pas se prolonger au-delà d'un mois, et la posologie maximale (fixée par les autorités sanitaires américaines) est de 100 mg.

→ Le nicotinamide (vitamine PP)

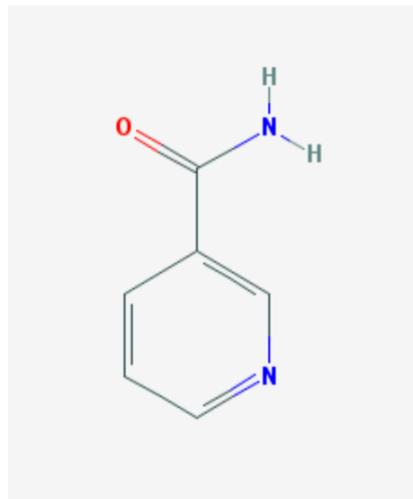


Figure 8 : structure moléculaire du nicotinamide  
pyridine-3-carboxamide  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Le nicotinamide est un cofacteur de la thiamine et de la pyridoxine. Il va être indiqué en cas de prescription conjointe de ces deux vitamines dans la prise en charge du sevrage de l'alcoolodépendant.

→ L'acide folique (vitamine B9)

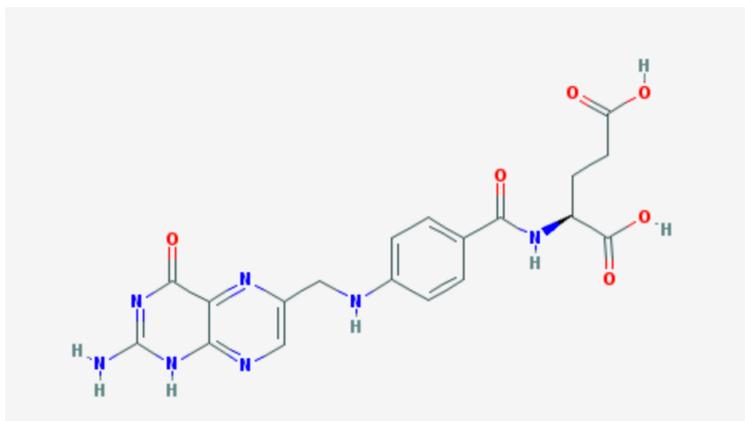


Figure 9 : structure moléculaire de l'acide folique  
Acide (2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

En cas de grossesse, la prescription d'acide folique est systématique. Il va également être indiqué chez la femme enceinte présentant des carences liées à une situation de malnutrition ou à un mésusage d'alcool, afin de prévenir les malformations fœtales.

Point sur la prise en charge par l'assurance maladie de la poly-vitaminothérapie :

En France en 2018, on retrouvera la thiamine (vitamine B1) et la pyridoxine (vitamine B6) au sein d'une association dans la spécialité Vitamines B1 B6® du laboratoire Bayer Healthcare dosée à 250 mg de chlorhydrate de thiamine et 35 mg de chlorhydrate de pyridoxine par comprimé. C'est une spécialité non soumise à prescription médicale, dont le prix est libre, l'achat par les patients aussi et dont le remboursement par les organismes d'assurance maladie n'est pas assuré. L'indication de cette spécialité mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est le « traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle ».

Le nicotinamide sera lui retrouvé au sein de la spécialité Nicobion® du laboratoire Teofarma dosée à 500 mg. C'est également une spécialité non soumise à prescription médicale, dont le prix est libre, l'achat par les patients aussi et dont le remboursement par les organismes d'assurance maladie n'est pas assuré. L'indication de cette spécialité mentionnée dans le RCP est le « traitement de la carence en vitamine PP ».

L'acide folique est présent sous forme de comprimés au sein des spécialités Speciafoldine® 0,4 et 5 mg ou Acide Folique CDD® 0,4 et 5 mg. Dans les deux dosages, ces spécialités ne

sont pas soumises à prescription médicale, mais le prix est fixé par l'état et le remboursement par les organismes d'assurance maladie est assuré à 65 %, à condition que leur obtention soit réalisée sur présentation d'une prescription médicale. L'indication de cette spécialité mentionnée dans le RCP est, entre autres, la correction d'une « carence d'apport : malnutrition, éthylysme. ».

En décembre 2017, le prix moyen constaté pour l'ensemble des pharmacies du panel IMS/Pharmastat réalisé auprès de 13 710 pharmacies d'une boîte de 40 comprimés de Vitamines B1 B6<sup>®</sup> est de 16,81€ TTC. Celui d'une boîte de 20 comprimés est de 9,15€ TTC. Dans le cas du Nicobion<sup>®</sup>, conditionné sous forme d'une boîte de 30 comprimés le prix moyen constaté est de 11,81€ TTC.

La place essentielle qu'occupe la poly-vitaminothérapie dans la prise en charge du sevrage alcoolique devrait selon les cliniciens justifier la prise en charge par les organismes d'assurance maladie des vitamines en cas de traitement ambulatoire. Notons que ce n'est majoritairement pas le cas aujourd'hui et cela peut représenter un frein à leur utilisation par des patients dont la situation socio-économique est précaire, donc une perte de chance de réussite du traitement.

De même, une information correcte des patients et des pharmaciens officinaux concernant cette partie essentielle de la prise en charge thérapeutique pourrait aider à déconstruire certaines représentations traditionnelles qui peuvent être faites à tort de produits non pris en charge par les organismes d'assurance maladie, portant alors préjudice à la santé du patient en situation de sevrage ambulatoire.

### III.4.2. Médicament de la prévention des rechutes : recherche de l'effet antabuse

→ Disulfirame (Esperal®)

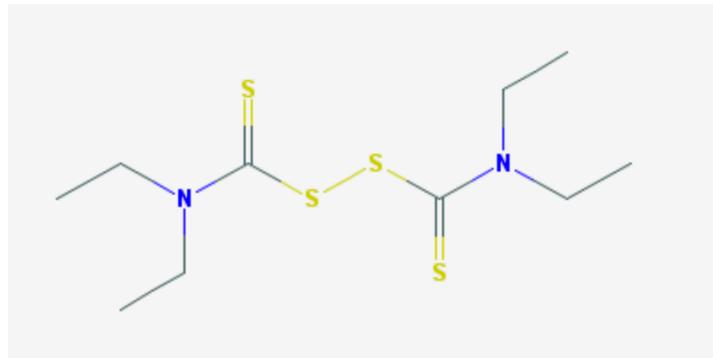


Figure 10 : structure moléculaire du disulfirame  
diethylcarbamothioylsulfanyl N,N-diethylcarbamodithioate  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Datant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du 25 octobre 1977 validée le 18 novembre 1997, le disulfirame (Esperal®) n'est pas un médicament de l'aide au maintien de l'abstinence : c'est un médicament dont le RCP précise qu'il est un « adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance ».

Mécanisme d'action : (24) (48) (51)

Ce médicament interfère avec le processus normal de dégradation de l'alcool. Le disulfirame est un inhibiteur de nombreuses enzymes, dont l'acétaldéhyde-déshydrogénase, une enzyme hépatique. L'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase va entraîner l'élévation de la concentration en acétaldéhyde, qui est un métabolite de l'alcool éthylique.

Une consommation d'alcool après une prise matinale de disulfirame entraîne donc une accumulation d'acétaldéhyde dans le sang, qui se traduit par un effet antabuse : flush, bouffée vasomotrice, vasodilatation, céphalée (pulsatile), nausée, vomissement, tachycardie, dyspnée, hypersudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, lipothymie, modification de l'électrocardiogramme, douleur thoracique, confusion mentale et ataxie.

C'est un traitement qui est fondé sur la dissuasion de la reprise de consommation : la menace d'une réaction aversive doit déconditionner le patient alcoolodépendant. Il est indiqué chez un patient motivé qui souhaite l'abstinence.

Sa prise doit s'effectuer à distance de la dernière consommation d'alcool (au moins 24h) à la dose de 250 à 500 mg/j en prise unique. Une supervision du traitement par le clinicien améliore l'observance et l'efficacité thérapeutique (moins de rechutes ; reprise d'alcool plus tardive à 12 semaines de traitement que l'acamprosate ou la naltrexone ; moins de jours à forte consommation) (53). Ce suivi doit avoir lieu deux fois par mois pendant deux mois puis une fois par mois pendant quatre mois et au moins biannuel ensuite.

Il est nécessaire au moment de la mise en place de ce traitement d'informer le patient et son entourage des risques de l'effet antabuse avec toute source d'alcool (boisson mais également nourriture, parfumerie...), du risque de neuropathie périphérique et du risque hépatotoxique concomitant à la prise de ce médicament (état de fatigue, ictère). Ces situations nécessitent l'arrêt du traitement et une consultation urgente.

Cependant, en raison des contre-indications (hépatiques, rénales, cardiovasculaires, neurologiques, grossesse), des interactions médicamenteuses et du potentiel danger de l'effet antabuse, c'est un médicament qui ne doit être proposé qu'en deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone.

### III.4.3. Médicaments de l'aide au maintien de l'abstinence

→ Acamprosate (Aotal®)

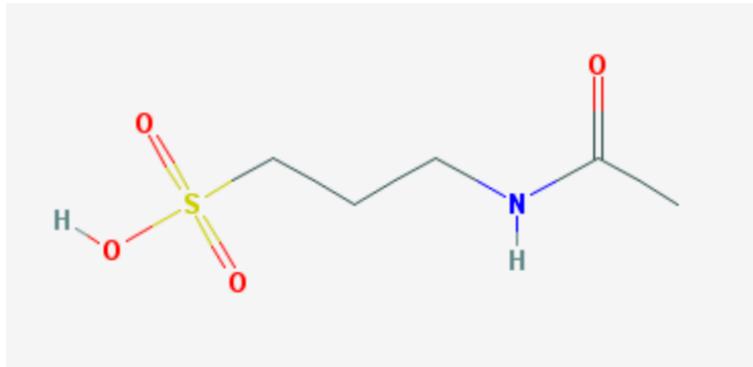


Figure 11 : structure moléculaire de l'acamprosate  
Acide 3-acetamidopropane-1-sulfonique  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Datant d'une AMM du 24 juillet 1987, le RCP de l'acamprosate (Aotal®) stipule qu'il est indiqué dans le « maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant » et qu'il doit être associé à une prise en charge psychologique.

Mécanisme d'action : (24) (48) (51)

C'est un mécanisme qui n'est pas totalement connu : développé initialement comme agoniste GABA<sub>A</sub> - ayant pour conséquence une inhibition de l'hyperactivité neuronale - il a ensuite été considéré comme un antagoniste glutaminergique par action sur les récepteurs NMDA et mGluR5 du glutamate. Il permet de compenser le renforcement glutaminergique induit par une consommation chronique d'alcool. Désormais, on suppose que ses différents effets thérapeutiques seraient aussi dus au calcium (homotaurinate de calcium). (54)

Ce mécanisme d'action autorise donc une utilisation de l'acamprosate dans un objectif d'abstinence mais on expérimente aussi actuellement son potentiel d'action dans la réduction de la consommation. Il est indiqué dans le traitement de la dépendance psychologique à l'alcool.

L'initiation du traitement par acamprosate peut se faire dès la fin du sevrage, dans un délai maximum d'une semaine. Il doit être débuté dès le premier jour du sevrage. Une ré-alcoolisation épisodique ne contre-indique pas le maintien du traitement.

Le schéma posologique comporte une singularité :

- 4 comprimés à 333 mg par jour chez un sujet de moins de 60 kg
  - 2 le matin
  - 1 le midi
  - 1 le soir
- 6 comprimés à 333 mg par jour chez celui de plus de 60 kg
  - 2 le matin
  - 2 le midi
  - 2 le soir

Notons que la prise d'acamprosate doit s'effectuer en dehors des repas, lorsque la tolérance digestive du produit est bonne. La prise au cours du repas diminue en effet la biodisponibilité de l'acamprosate.

L'AMM de l'acamprosate préconise une poursuite de la prescription pendant un an. Elle peut être reconduite tant qu'il existe un bénéfice, ou si le patient le souhaite. (24) Cependant, le traitement doit être arrêté si la consommation d'alcool persiste après 4 à 6 semaines.

Notons que, selon la SFA (24) l'acamprosate est supérieur au placebo pour le maintien de l'abstinence, aussi bien concernant le nombre de jours sans alcool que face au risque de rechute à trois et à douze mois après sevrage. Il est également supérieur à la naltrexone pour le maintien de l'abstinence. Dans un objectif de réduction de la consommation, il a montré une efficacité sur 3 à 6 mois ; mais aussi sur des périodes plus longues allant jusqu'à 1 an. (48)

→ Naltrexone (Revia®)

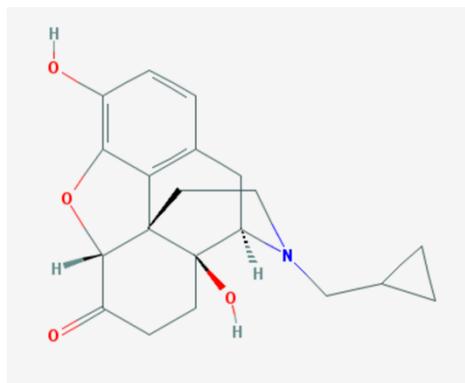


Figure 12 : structure moléculaire de la naltrexone  
(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(cyclopropylmethyl)-4a,9-dihydroxy-2,4,5,6,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinoline-7-one  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Datant d'une AMM du 19 septembre 1996, le RCP de la naltrexone (Revia®) stipule qu'il est indiqué comme adjuvant dans le « maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant » et qu'il doit être associé à une prise en charge psychologique.

Mécanisme d'action : (24) (48) (51)

C'est un antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes mu, kappa et, dans un moindre degré, delta. La naltrexone diminue donc la libération de dopamine dans le noyau accumbens, entraînant de ce fait une inhibition du circuit de récompense induit par l'alcool. Il agit en diminuant le relargage de dopamine, ce qui diminue la sensation de plaisir liée à la consommation d'alcool.

Du fait de son mécanisme d'action, la naltrexone va être contre-indiquée en cas de traitement ou de dépendance aux opioïdes (risque de syndrome de sevrage sévère). Chez un patient susceptible de consommer des opiacés, qu'il soit ou non dépendant aux opiacés, un test à la naloxone (décrit dans le RCP) doit être effectué, à moins que l'absence de prise d'opiacés au cours des 7 à 10 jours précédant l'instauration du traitement par naltrexone soit établie. Une administration concomitante pourrait rendre les opioïdes inefficaces ; les doses nécessaires à l'effet thérapeutique seraient alors plus élevées, entraînant un accroissement du risque de dépression respiratoire. Notons également l'importance d'une évaluation de la fonction hépatique préalablement à la mise en place du traitement et sa surveillance ensuite, des cas d'anomalies de la fonction hépatique ayant été observés.

On va initier le traitement par naltrexone dès le premier jour du sevrage, ou à la suite de celui-ci. Afin de limiter les effets indésirables fréquents en début de traitement (notamment des nausées), l'initiation du traitement va se faire pendant trois jours à demi-dose : 25 mg de naltrexone par jour par voie orale. Puis la posologie sera de un comprimé à 50 mg par jour.

Selon les recommandations de la SFA, la naltrexone va diminuer les reprises et les rechutes alcooliques et réduira davantage le *craving* et les jours de fortes consommations que l'acamprosate (Aotal®), mais serait moins efficace sur le maintien de l'abstinence. Notons que de manière inconstante, l'association naltrexone - acamprosate est supérieure au placebo et à l'acamprosate sur la reprise des consommations et les fortes consommations. Une association des deux traitements semble donc une thérapie intéressante en première intention.

La durée de prescription décrite à l'AMM est de trois mois en l'absence de données cliniques pour des durées supérieures. Là encore, la prescription du traitement peut être poursuivie jusqu'à six mois ou tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite. Ce traitement doit lui être arrêté si une consommation d'alcool persiste après 4 à 6 semaines.

### III.4.4. Médicaments de la réduction de la consommation

Bien que l'efficacité des traitements d'aide au maintien de l'abstinence ait été démontrée statistiquement, leur intérêt à long terme reste toutefois estimé comme « modeste » par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans un rapport en date du 2 avril 2014. (55)

Face à la difficulté pour certains patients à rester abstinent dans la cadre d'une prise en charge en situation de dépendance, l'émergence d'une nouvelle stratégie en addictologie s'est peu à peu développée : la stratégie de réduction de la consommation.

L'objectif de cette dernière est de travailler sur le contrôle de la consommation du patient. Le suivi nécessite un accompagnement régulier et une relation de confiance doit se mettre en place entre le patient et le professionnel. L'objectif pour le patient n'est plus d'échapper ou d'entraîner l'aversion pour un produit, mais de réduire les risques, les dommages associés à son utilisation. L'objectif est alors fixé avec le patient, afin d'obtenir une consommation en dessous des seuils de dangerosité, tels que définis par l'OMS.

Au niveau thérapeutique, l'arrivée récente sur le marché de « nouvelles » molécules va dans le sens de cette nouvelle stratégie.

→ Nalméfène (Selincro®)

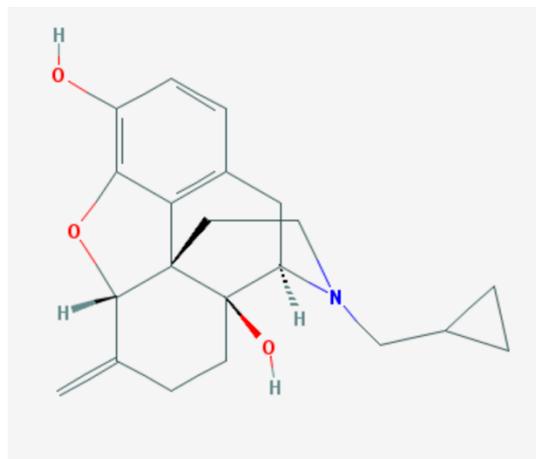


Figure 13 : structure moléculaire du nalméfène  
(4R,4aS,7aS,12bS)-3-(cyclopropylmethyl)-7-methylidene-2,4,5,6,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinoline-4a,9-diol  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Inscrit en France sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (remboursé à 30 % du fait de son Service Médical Rendu jugé modéré) suite à l'avis rendu par la Commission de Transparence de l'HAS du 4 décembre 2013, le nalméfène a fait l'objet d'une procédure centralisée déposée par le

laboratoire Lundbeck auprès de l'EMA (European Medicines Agency) lui conférant une AMM européenne dès le 25 février 2013.

Le RCP stipule que ce médicament est « indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Il doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. Il doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale ». (56)

Il est le premier médicament à bénéficier d'une AMM européenne pour cette indication.

Mécanisme d'action : (24) (48) (51)

C'est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu et delta et un agoniste partiel des récepteurs kappa. De structure chimique proche de la naltrexone, il présente l'avantage d'avoir une durée d'action plus longue. Par son action sur la transmission mu, il permet une inhibition du circuit de récompense, donc une réduction du *craving*. Son action sur la transmission kappa va elle limiter les phénomènes dysphoriques accompagnant la consommation d'alcool. Son usage permet donc la réduction de la consommation d'alcool et le maintien à un niveau abaissé, sans risque de dépendance au nalméfène.

La toxicité hépatique du nalméfène est moindre que celle de la naltrexone mais il est la cause d'importants effets indésirables. Nausées, sensations vertigineuses, insomnies, céphalées, états confusionnels, hallucinations et dissociations sont les plus fréquents. On les retrouve majoritairement en début de traitement et bien que transitoires, ils vont être responsables d'un taux important d'abandons thérapeutiques.

Comme la naltrexone et du fait de leur mode d'action, le nalméfène est contre-indiqué chez les patients traités par opioïdes ou ayant une dépendance à ces substances. On recommandera l'interruption du traitement par nalméfène minimum une semaine avant l'administration d'opioïdes.

Notons que du fait de son métabolisme enzymatique, ses effets peuvent être majorés par les inhibiteurs puissants de l'UGT 2B7, tels que : diclofénac (Voltarène®), fluconazole (Triflucan®), acétate de médroxyprogestérone (Divina®), acide méclofénamique.

À l'inverse, ses effets peuvent être minorés par les inducteurs puissants de l'enzyme, là encore présents en médecine ambulatoire : oméprazole (Mopral®), dexaméthasone (Dexafree®),

phénobarbital (Gardenal®), rifampicine. Le prescripteur, mais surtout le pharmacien doivent être attentifs à la co-prescription ou à l'usage en automédication de l'un ou l'autre de ces traitements.

La posologie est de 1 comprimé par jour mais le traitement n'est pas forcément pris de manière systématique. Il est initialement pris chaque jour à la demande, 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe un risque majoré de consommation d'alcool. Si la consommation d'alcool a déjà débuté, le nalméfène doit être pris dès que possible. Dès lors qu'une phase de stabilisation est observée, le nalméfène peut n'être utilisé que les jours où le patient ressent le besoin de boire de l'alcool.

La prescription de nalméfène dispose d'un cadre de prescription restreint, comme l'indique le RCP du produit : on va réserver son usage aux alcoolo-dépendants ayant une consommation d'alcool à risque élevé (à titre de rappel : consommation supérieure à 60 grammes par jour chez un homme, 40 grammes par jour chez une femme) et chez qui le mésusage a persisté deux semaines après l'évaluation initiale. Aussi, le patient ne doit pas présenter de symptômes physiques de sevrage, ni nécessiter un sevrage immédiat.

Après 6 mois de traitement, le nalméfène permet une réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation d'environ 3,7 jours *versus* placebo. Un résultat thérapeutique est attendu dès le premier mois de traitement.

Enfin, le CBIP (Centre belge d'information pharmaco-thérapeutique) précise en 2014 que deux études randomisées contrôlées par placebo d'une durée de 6 mois ont évalué l'efficacité du nalméfène, administré à la demande pendant 6 mois chez 1 332 patients au total. Le résultat de ces études indique un effet à peine supérieur par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de jours de consommation élevée d'alcool et de la consommation d'alcool par jour. La différence entre les deux groupes étant même inférieure à 2 jours par mois de consommation élevée d'alcool, et de 5 à 9 g d'alcool pur par jour (l'équivalent d'environ ½ verre de vin). Une troisième étude contrôlée par placebo d'une durée d'un an affirme que le nalméfène n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative après 6 mois, mais après un an.

Dans les 3 études citées, les patients inclus dans les différents groupes bénéficiaient d'un soutien psychosocial, rendant la probabilité d'une efficacité due à l'effet placebo importante. La pertinence clinique de ces résultats est donc évaluée comme incertaine, d'autant plus puisque le taux d'abandons y est élevé (30 à 50 %). De même, l'absence à l'époque de la

mise sur le marché du produit d'études comparatives avec d'autres molécules comme la naltrexone ou l'acamprosate est vue comme regrettable.

Le CBIP conclut donc que « tenant compte des faibles preuves d'efficacité du nalméfène par rapport au placebo, de l'absence de données par rapport aux autres traitements de la dépendance alcoolique ainsi que de l'incidence élevée des effets indésirables, le nalméfène n'est pas une solution miracle dans la prise en charge de la dépendance alcoolique » mais également que – et c'est une position faisant consensus - « la prise en charge psychosociale garde certainement une place prépondérante » dans la prise en charge de la dépendance alcoolique. (57)

### III.4.5. Médicament en cours d'évaluation

Alors que certaines molécules et médicaments en développement sont actuellement à l'études, c'est le cas particulier du baclofène dont nous allons traiter par la suite. Il est aujourd'hui toujours prescrit, délivré et pris en charge dans le cadre d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) datant du 14 mars 2014. L'important battage médiatique, la forte communication depuis 2008 autour du baclofène (sujet sur lequel nous reviendrons dans une deuxième partie) est en partie responsable de l'engouement dont il bénéficie mais aussi du changement de paradigme de la prise en charge de l'alcoolodépendance, avec « l'acceptation » de la stratégie de réduction de la consommation. L'intégration à l'arsenal thérapeutique du nalméfène, tout comme celle du baclofène permettent aujourd'hui la prise en charge médicamenteuse de patients prêts à réduire leur consommation, sans pour autant viser directement l'abstinence. L'accès aux soins s'en trouve ainsi renforcé, l'alliance thérapeutique améliorée. Sous réserve, dans le cas du baclofène, que les expérimentations et l'évaluation en cours maintiennent sa présence dans l'arsenal thérapeutique.

→ Baclofène (Liorésal®)

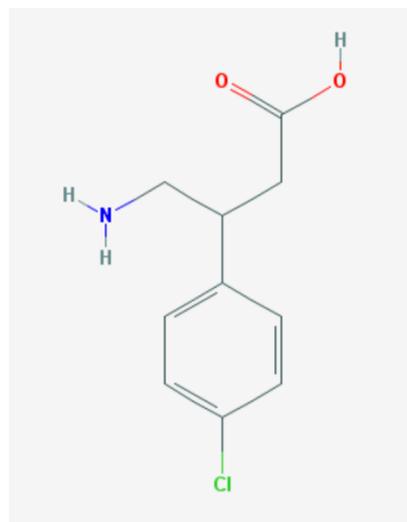


Figure 14 : structure moléculaire du baclofène  
Acide 4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoïque  
(source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

D'une autorisation de commercialisation en France en date du 19 avril 1974, le RCP du produit stipule qu'il est un myorelaxant d'action centrale et qu'il est initialement indiqué chez l'adulte dans le « traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires ou d'origine cérébrale ».

Son utilisation dans la prise en charge de l'alcool-dépendance n'intervient « légalement » que suite à la publication par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de la RTU initiale de 3 ans du 14 mars 2014 (renouvelée jusqu'au 17 mars 2019) détaillant ses indications comme étant « l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles » et la « réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcool-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

Mécanisme d'action :

Le baclofène est un analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur en charge de la régulation d'un grand nombre de processus psychologiques et physiologiques (58). C'est un agoniste sélectif des récepteurs GABA<sub>B</sub> : on retrouve ces récepteurs GABA<sub>B</sub> au niveau de l'aire tegmentale ventrale, à la fois sur les neurones dopaminergiques mais aussi sur les neurones glutamatergiques excitateurs afférents. Le baclofène pourrait donc provoquer la diminution de la libération de dopamine (stimulée par la consommation d'alcool), ce qui permettrait d'atteindre plus facilement une situation d'abstinence ou d'indifférence en jouant sur le système de récompense dopaminergique. On suppose également que le baclofène, par le biais de l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub>, réduit la neurotransmission excitatrice N-méthyle-D-aspartate (NMDA) lors du sevrage alcoolique, entraînant une diminution des symptômes de sevrage et atténuant les symptômes anxieux qui apparaissent lors de sevrages éthyliques répétés et de stress, lui conférant une composante anxiolytique.

Cependant, il n'existe pas aujourd'hui de preuves concluantes que les effets cliniques décrits relèvent d'une action sur les systèmes GABA. À ce jour les mécanismes d'actions du baclofène précédemment décrits ne sont donc toujours pas complètement déterminés, mais fortement présumés. (59)

Notons également pour la suite de ce travail que le baclofène est actuellement commercialisé sous la forme d'un mélange racémique : malgré cela l'activité pharmacologique de la forme R est neuf fois plus élevée que celle de la forme S et 1,4 à 1,9 fois plus élevée que celle du mélange racémique. (60) Notons également que selon une récente étude l'énantiomère R du baclofène permettrait de réduire la consommation d'alcool de rats et souris rendus dépendants là où la forme S stimulerait leur consommation. (61)

Suite à une absorption per os, le baclofène est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité est de 70 à 80 %. Selon une étude française de 2014, il présente une pharmacocinétique linéaire avec une relation proportionnelle entre la dose et l'exposition pour des posologies de 30 à 240 mg par jour (posologies usuellement utilisées chez le patient alcoolo-dépendant) puisque sa demie-vie (5,6 heures) n'est pas modifiée à forte dose. Cependant des variations interindividuelles importantes ont pu être observées (56 % pour la clairance estimée et 68,3 % pour le volume de distribution estimé), qui n'ont pas pu être expliquées par les covariables surveillées dans l'étude en question. Ces fortes variations interindividuelles de l'exposition au baclofène pourraient expliquer l'absence totale de réponse qui est observée chez certains patients. (62)

### Quel schéma posologique suivre dans le ciblage du craving ?

Afin de déterminer quel type de schéma posologique mettre en place, certaines associations de patients et cliniciens se sont directement penchées sur le ressenti et l'expérience personnelle de leurs patients. Ainsi, selon le « guide de prescription » (63) édité par l'Association Baclofène, constatant la grande disparité des dosages utilisés par les patients, c'est sur la chronopharmacologie (= le bon médicament, au bon moment) du baclofène qu'il faut être vigilant.

Selon l'association, les heures de prise permettraient de mieux cibler le *craving* et donc d'augmenter l'efficacité, d'atteindre l'indifférence avec une dose plus faible et de réduire les effets indésirables du baclofène. Tenant compte de la pharmacocinétique du baclofène (figure 15) et plutôt qu'une répartition classique « matin-midi-soir » de la prise du médicament, le « ciblage » est proposé : la concentration des prises réalisées en amont de l'heure du *craving* permettant que la dose de baclofène soit maximale au moment où le patient ressent habituellement le besoin irrésistible de s'alcooliser (figure 16).

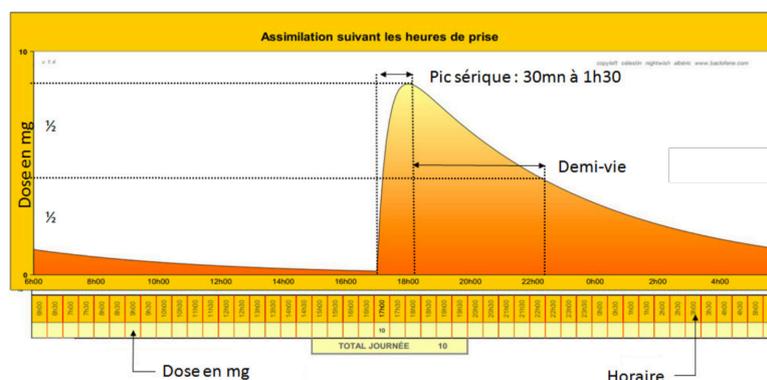


Figure 15 : pharmacocinétique du baclofène selon l'Association Baclofène (source : [www.baclofene.org](http://www.baclofene.org))

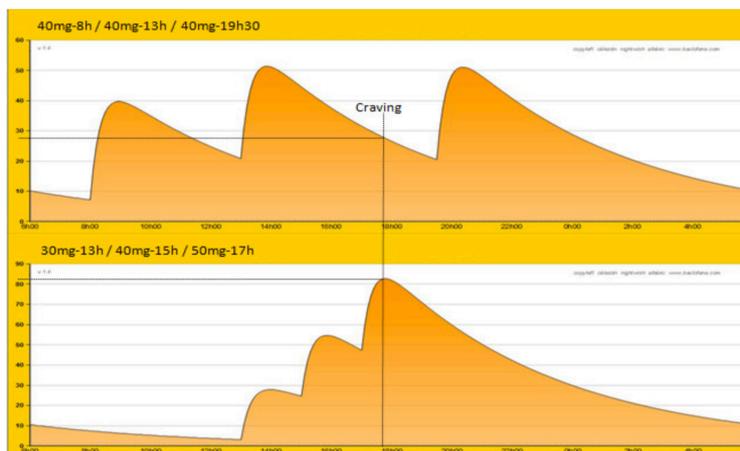


Figure 16 : comparaison schéma posologique classique (matin-midi-soir) et posologie « ciblée » sur le craving (source : [www.baclofene.org](http://www.baclofene.org))

Ainsi donc, l'association donne quelques règles à mettre en place dès le début du traitement : la dernière prise de baclofène doit avoir lieu environ une heure avant le *craving*, et les prises précédentes doivent s'espacer d'une heure et demie à deux heures en fonction des effets indésirables. En cas de survenue d'effets indésirables lorsque la dose augmente, elle recommande éventuellement d'ajouter une prise ou d'espacer encore un peu plus les prises. Elle rappelle également que la répartition des prises ainsi que le rythme de progression des doses doivent tenir compte d'un ensemble de paramètres (impératifs de vie, activité professionnelle, apparition éventuelle d'effets indésirables) et qu'il convient donc d'adapter la posologie de baclofène au cas par cas.

On notera que la prise concomitante de nourriture ne modifie pas l'absorption du médicament, mais elle est préférable afin de minimiser la survenue de troubles digestifs. Suite à une absorption per os, 85 % à 90 % du médicament est excrétée sous forme inchangée par les reins, les 10 - 15 % restants seront désaminés au niveau hépatique en un métabolite inactif excrété dans les fèces. Cela peut expliquer que son utilisation est proposée comme une option intéressante chez des patients alcoolo-dépendants cirrhotiques ou présentant une dysfonction hépatique. (64)

Dans son utilisation en cas de trouble de l'usage de l'alcool, comme dans ses autres indications thérapeutiques, le baclofène présente une bonne sécurité d'emploi et une bonne tolérance malgré son utilisation à des doses pourtant importantes. Mais on ne dispose toujours que de peu de données de sécurité pour l'emploi du baclofène à de très hautes doses. Dans l'ensemble et pour le moment, le profil de sécurité clinique du baclofène est jugé acceptable

et compatible avec celui qui a été approuvé par les différentes agences du médicament dans l'indication anti-spastique.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés on retrouve : céphalées, sédation ou somnolence, sensation de faiblesse, acouphènes, étourdissements et vertiges, nausées et sensation de bouche sèche, apnée du sommeil, dépression respiratoire, troubles de l'accommodation, troubles digestifs, risque majoré d'effets indésirables psychiatriques graves. (65) (66) (67)

Bien que des essais cliniques prospectifs n'aient pas démontré de risque accru de crise convulsive, le RCP du produit décrit la possibilité d'un risque convulsif en cas de surdosage. Bien que rarement décrites, la présence de crises convulsives lors d'une diminution trop brutale ou l'arrêt d'un traitement par baclofène est une possibilité que le clinicien et le pharmacien doivent considérer. Le RCP précise notamment qu'à l'exception des situations d'urgence liées au surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, l'arrêt du traitement devra toujours être progressif (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg).

Principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale, une insuffisance rénale peut conduire à l'accumulation du baclofène, donc son utilisation expose à un risque de surdosage. Il est donc recommandé que le baclofène ne soit pas prescrit chez un sujet ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et que si cette clairance est comprise entre 30 et 50 mL/min l'initiation et les ajustements de posologie sont fait lentement et avec précaution. (68) L'utilisation du baclofène dans un objectif de ciblage du *craving* ou de la réduction totale ou partielle d'une consommation d'alcool fait aujourd'hui l'objet de nombreuses publications où deux « camps » s'affrontent. L'historique des interventions des autorités sanitaires sur son utilisation, l'évolution des publications pour ou contre son usage feront l'objet de la deuxième partie de ce travail.

*« (...) ceux qui souffrent de dépendance ont droit au respect, et doivent cesser de se cacher. Cette maladie, l'addiction, est pratiquement la seule pour laquelle il existe une double peine : on est malade, et on est tenu responsable de sa maladie. »*

Olivier Ameisen

*« Primum non nocere, deinde curare. »  
(« D'abord ne pas nuire, ensuite soigner. »)*

Hippocrate

## IV. « L'écosystème baclofène » : historique et responsabilités du pharmacien

---

### IV.1. Des premières études publiées ...

La première mention qui est faite d'une possible utilisation du baclofène dans le cas de l'alcool-dépendance intervient dans une étude russe datée du mois de septembre 1993. Elle conclut, à l'époque, à considérer simplement la piste des agonistes des récepteurs GABA<sub>B</sub> (en l'occurrence, le baclofène) comme intéressante (*versus* diazépam, amitriptyline et placebo) dans la poursuite de la recherche sur la dépendance aux drogues. (69)

Ce n'est pas, pour autant, cette publication qui va immédiatement conduire au contexte actuel d'utilisation du baclofène dans des situations d'alcool-dépendance.

#### **Le livre « Le dernier verre »**

En novembre 2001, après quelques années d'errances thérapeutiques et d'échecs de la prise en charge de l'anxiété chronique causant son alcool-dépendance, un cardiologue français ayant précédemment exercé son activité à New-York, Olivier Ameisen, termine la lecture d'un article du New-York Times daté du 14 novembre 2000 signé par Linda Carroll narrant l'expérience du Dr Childress et d'un de ses patient paraplégique M. Coleman. Ce dernier aurait vraisemblablement découvert par lui-même que le baclofène qu'il prenait afin de réduire les spasmes subis par ses jambes lui permettait de réduire le *craving* de son addiction à la cocaïne, mais aussi à calmer ses envies d'alcool et de cigarettes. (70)

À partir de ce jour et dans l'espoir de trouver enfin une solution à ses problèmes d'anxiété chronique (crise anxieuse toujours précédée d'un épisode de vives tensions musculaires) simplement apaisée par une consommation massive d'alcool, Olivier Ameisen va creuser et chercher tout ce qu'il peut utiliser comme publications scientifiques sur le sujet du baclofène. Deux articles vont le conduire à utiliser sur lui-même et en dehors de toute indication le baclofène : celui de l'équipe du chercheur russe précédemment cité, « *Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients* » (69) et celui d'un chercheur italien, Giovanni Addolorato, publié en 2000 intitulé « *Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: preliminary clinical evidence* ». (71)

En mars 2002, il commence à se l'auto-administrer selon différents protocoles dont l'issue est régulièrement l'échec, alternant des épisodes d'abstinence et de rechutes, obsédé par l'idée

que « l'opinion des spécialistes n'est qu'un dogme : l'alcoolisme et l'addiction en général sont réversibles ».

Une notion revient cependant régulièrement dans ses recherches et ses lectures : à faible dose, le baclofène est capable de réduire le *craving* mais il le supprimerait à partir d'une dose seuil. Fort de ce constat, il commence en 2004 l'expérimentation sur lui-même d'un protocole d'utilisation du baclofène à haute dose. L'hypothèse (qui s'avérera fautive par la suite) sur laquelle il fonde son protocole est l'existence d'une relation entre la dose et le poids, issue d'une expérimentation sur les rats menée par l'équipe italienne de Giancarlo Colombo en 2002. (72)

Ce protocole débute à une dose initiale de 30 mg par jour 3 fois par jour avec augmentation de 20 mg tous les trois jours en s'accordant, si besoin, 20 à 40 mg supplémentaires en cas de *craving* trop important. Il décrit une diminution de son anxiété et de ses tensions musculaires assez rapides au début du traitement. De même, les 20 à 40 mg de baclofène supplémentaires semblent permettre à son envie de boire de s'estomper pendant une heure. À la dose de 270 mg par jour (atteinte après trente-sept jours de ce protocole) et ressentant une parfaite indifférence à l'alcool, il considère la somnolence ressentie comme gênante et diminue alors progressivement son dosage jusqu'à atteindre 120 mg par jour  $\pm$  40 mg en cas de stress ou *craving* important. Son sentiment d'indifférence à l'alcool demeure.

C'est à partir de là que le Dr Olivier Ameisen va chercher à partager son expérience personnelle avec le reste de la profession médicale et publier en 2005 dans la revue *Alcohol & Alcoholism* son article « *Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician* ». (73)

En 2008, O. Ameisen publie un livre « Le dernier verre » à destination du grand public pour relater son expérience personnelle. En effet, la faible mobilisation du reste du corps médical suite à sa « découverte » le déçoit : « j'ai compris qu'il était de mon devoir de présenter les faits au grand public, scientifiques, médecins et patients, pour que chacun puisse juger par soi-même. C'est alors que j'ai décidé d'écrire ce livre ». (74)

C'est par ce livre que les premières prescriptions de baclofène en dehors de toutes AMM ont vu le jour en France. À ce sujet, O. Ameisen écrit dans son livre à l'époque que prescrire du baclofène pour traiter la dépendance est une prescription hors indication, hors AMM. Dans son livre, l'auteur rappelle une version raccourcie de l'article 8 du code de déontologie des médecins stipulant que « dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » pour encourager à l'époque la prescription de baclofène. Notons que l'article complet précise que

« dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. ».

Par la suite, O. Ameisen publiera régulièrement différents articles sur l'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance et entrainera avec lui certains chercheurs et praticiens français à faire de même, notamment Renaud de Beaurepaire (75), co-auteur de certaines de ses publications et auteur du livre « Vérités et mensonge sur le baclofène » en avril 2013.

En terme de publications scientifiques, notons toutefois que le rythme des publications concernant l'utilisation du baclofène s'est largement accéléré depuis le premier article d'O. Ameisen relatant son cas personnel, ayant réactivé la recherche en addictologie concernant le baclofène (32) et plus largement sur ce qui a trait au système gabaergique.

Quatre études principales ont fait l'objet d'une présentation au congrès ISBRA – ESBRA (*International Society for Biomedical Research on Alcoholism* et *European Society for Biomedical Research on Alcoholism*) de Berlin en septembre 2016 : **ALPADIR** (76), **BACLAD** (67), **BACLOVILLE** (résultats présentés mais non publiés à ce jour) et une **étude hollandaise** (77). Dans chaque cas, l'étude était réalisée *versus* placebo, en double aveugle, randomisée et contrôlée. L'objectif initial était de permettre de situer le baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : efficacité dans le maintien de l'abstinence ? Aide à la réduction de la consommation en ciblant le *craving* ?

## **ALPADIR**

L'étude ALPADIR menée en France (pour le laboratoire Ethypharm) a concerné 316 patients (seuls 130 l'ont terminé) et visait à atteindre 20 semaines d'abstinence à la dose maximale de 180 mg/jour de baclofène ou sous placebo. 11,9 % des patients ont atteint cet objectif dans le groupe baclofène, 10,5 % dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes ne permet pas d'atteindre la significativité. Le baclofène n'est donc pas jugé comme supérieur au placebo à la dose cible de 180 mg/jour.

Concernant les critères d'évolution de la consommation d'alcool, le groupe baclofène a permis de montrer une diminution de la consommation moyenne d'alcool par jour ainsi que le nombre de jours de forte consommation, mais sans différence statistique significative comparativement au groupe placebo. Malgré tout, le *craving* a été significativement moins important dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo.

## **BACLAD**

BACLAD est une étude allemande baclofène *versus* placebo concernant un petit nombre de patients alcoolo-dépendants abstinents ou non (56 patients inclus en deux groupes de 28, 56 patients l'ont terminé). Les doses étaient adaptées en fonction des patients entre 30 et 270 mg/jour. L'abstinence continue à trois mois était le critère principalement étudié et l'étude a montré qu'il y avait significativement plus de patients abstinents dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo (68,2 % vs 23,8 %). Comme dans l'étude ALPADIR, de fortes doses de baclofène n'ont pas montré d'efficacité supérieure.

## **Étude hollandaise**

151 patients alcoolo-dépendants y ont pris part (73 l'ont terminé) répartis en trois groupes sur 16 semaines : un groupe à fortes doses de baclofène (limite maximale de 150 mg par jour), un groupe à une dose faible de baclofène (30 mg par jour) et un groupe placebo. Le principal critère étudié était ici le nombre de jour avant une première rechute. L'étude n'a montré aucune différence significative entre les trois groupes sur ce critère, pas plus que sur le *craving*.

## **BACLOVILLE**

Notons tout d'abord que des résultats partiels de cette étude sont encore à ce jour uniquement disponibles. Les analyses de tolérance et d'innocuité ne le sont toujours pas. Cette étude promue en France par l'AP-HP (Assistance publique – Hôpitaux de Paris) a inclus 320 patients (218 l'ont terminé) présentant une consommation excessive d'alcool, abstinents ou non.

Le principal critère étudié était l'efficacité du baclofène *versus* placebo à 1 an, avec des doses adaptées à chaque patient mais ne pouvant dépasser 300 mg/jour. Les résultats provisoires indiquent 56,8 % de succès chez les patients prenant du baclofène contre 36,5 % dans le groupe de patient prenant le placebo, le succès étant défini par une abstinence ou une consommation faible (selon les critères de l'OMS : 40 g chez l'homme, 20 g chez la femme) au 12<sup>ème</sup> mois de traitement. Les données sur l'évolution de la consommation elle-même n'ont pas été communiquées par le promoteur de l'étude.

Il ressort de ces présentations des résultats totalement discordants que la SFA explique dans un communiqué de presse, en septembre 2016 (*voir annexe n°4*), par des critères d'inclusion, des doses administrées et des méthodologies très différentes. Selon les études, les patients étaient dépendants ou non, abstinents ou non en début d'étude, les consommations d'alcool étaient d'importance variable (variant du simple au double). De même, le soutien psychosocial associé, pas toujours équivalent entre les patients et les études, pouvait rendre moins visible l'effet du médicament. Pour finir, les critères de jugement principaux ou secondaires étaient

plus ou moins contraignants, allant de l'abstinence continue pendant plusieurs mois à la réduction de consommation.

Les résultats de ces premières études sont donc contrastés : ce qui en ressort est que l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence est limité, mais que son utilisation dans la réduction de la consommation semble intéressante.

Notons cependant que les autorités sanitaires n'ont pas attendu la publication des résultats des premières études ci-dessus pour se positionner. Ainsi, comme nous le verrons par la suite, certains mécanismes alertant et protégeant à la fois les patients utilisateurs, l'état et les prescripteurs sur l'utilisation initialement détournée du baclofène dans l'alcoolodépendance se sont mis en place rapidement après les premières communications publiques d'O. Ameisen ou de R. de Beaurepaire.

## IV.2. ...à la première RTU baclofène et ses évolutions

L'analyse du nombre de comprimés de baclofène délivrés dans les pharmacies françaises en fonction du temps permet de bien visualiser l'évolution des pratiques mais aussi les réactions des autorités sanitaires en fonction des différents évènements autour du baclofène.

Ainsi, les IAS<sup>®</sup> (Indicateurs Avancés Sanitaires) que peut fournir l'OpenHealth Company (*nb : le site internet précise que l'OpenHealth Company a été retenu en 2016 par l'ANSM et la HAS pour la production et l'analyse de données de suivi en temps réel de la consommation des médicaments en France*) sur le nombre de comprimés de baclofène délivrés dans le cas de la dépendance à l'alcool permettent de mieux visualiser les conséquences au cours du temps des publications sur le sujet.

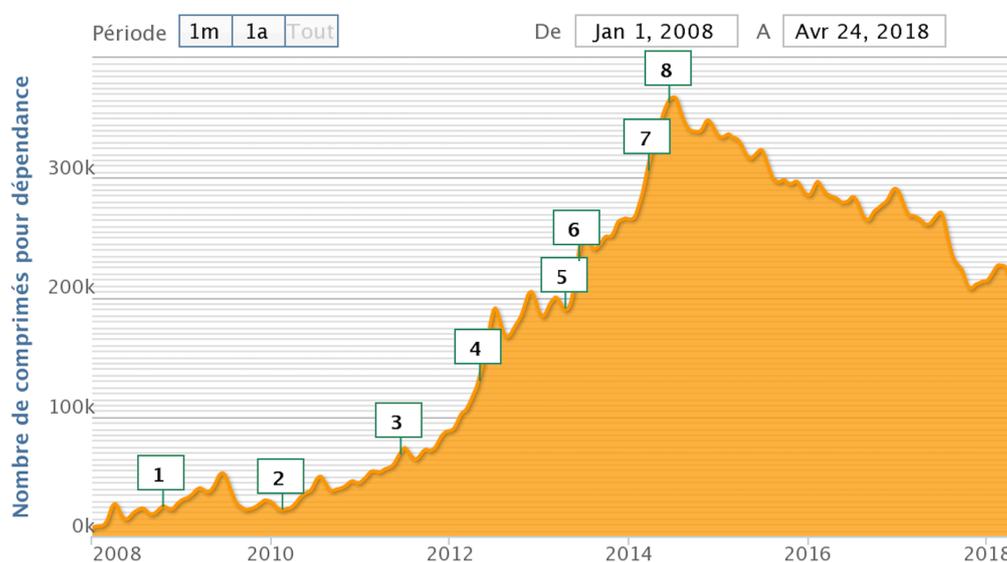


Figure 17 : évolution du nombre de comprimés de baclofène délivrés en France au cours du temps (source : <http://www.openhealth.fr/suivi-epidemiologique-temps-reel/ias-baclofene>)

Notons tout d'abord à titre de légende que les indicateurs 1 à 8, sur certains desquels nous reviendront par la suite, concernent :

n°1 : octobre 2008, publication du livre d'O. Ameisen « le dernier verre »

n°2 : février 2010 publication de l'étude d'O. Ameisen et de R. de Beaurepaire (75)

n°3 : juin 2011, mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation du baclofène hors AMM dans l'alcool-dépendance

n°4 : avril 2012, point d'information favorable de l'ANSM sur le baclofène

n°5 : avril 2013, publication du livre de R. de Beaurepaire « vérités et mensonges sur le baclofène »

n°6 : juin 2013, colloque « baclofène » à l'hôpital Cochin à Paris, interventions des Pr Jaury et Reynaud en charge des études ALPADIR et BACLOVILLE

n°7 : mars 2014, première RTU baclofène par l'ANSM

n°8 : prise en charge par l'assurance maladie du baclofène

### **Communiqué de presse de l'Afssaps – Juin 2011**

Le 6 juin 2011, l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'ANSM le 29 décembre 2011) publie un communiqué de presse (*voir annexe n°5*) dans lequel elle met en garde contre l'utilisation « hors AMM » du baclofène dans l'alcoolodépendance. Elle précise que le bénéfice du baclofène dans l'alcoolodépendance n'est à ce jour pas démontré et que les données de sécurité d'emploi dans cette indication sont limitées. De plus, elle informe avoir été sollicitée par l'AP-HP et soutient la mise en place d'une étude clinique concernant l'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence. Elle précise la mise en place d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance et rappelle l'existence de médicaments autorisés dans le traitement de l'alcoolodépendance et note que « la prescription d'un traitement médicamenteux doit nécessairement s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale de l'alcoolodépendance ».

### **Point d'information favorable de l'ANSM sur le baclofène – Avril 2012**

Dans un point d'information d'avril 2012 mis à jour en juin 2012 (*voir annexe n°6*), l'ANSM précise que de nouvelles données relatives à l'utilisation et à la sécurité de l'emploi du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance la conduisent à revoir sa position de juin 2011 sur le sujet : ces nouvelles données observationnelles montreraient des bénéfices cliniques chez certains patients.

Cependant, les données de pharmacovigilance restant très limitées dans le cadre de cet usage hors AMM du baclofène, l'agence précise à nouveau qu'il est nécessaire « de maintenir une surveillance très active des professionnels de santé et de ses services sur le sujet », et d'obtenir une « meilleure connaissance du profil de sécurité du produit ».

L'ANSM détaille par la suite certaines recommandations sur son utilisation :

→ « 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 ».

→ elle suppose une « sous notification très probable » des effets indésirables du baclofène dans cette indication, donc l'absence potentielle de signal remettant en cause son utilisation et appelle donc les professionnels de santé ainsi que les patients et leur entourage à contribuer

à la pharmacovigilance en déclarant tout effet indésirable au centre de pharmacovigilance régional dont ils dépendent.

→ Une première mention est faite d'une potentielle Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), prévue par la Loi du 29 décembre 2011 (sur laquelle nous reviendrons). Celle-ci pourrait donner un cadre cohérent à la prescription du baclofène hors AMM.

→ l'agence recommande que la prescription et la prise en charge des patients soit effectuée par « des médecins formés et impliqués dans la prise en charge de l'alcool-dépendance qu'il s'agisse de psychiatres, d'addictologues, d'alcoologues ou de généralistes, idéalement de manière pluridisciplinaire »

→ l'agence encourage les professionnels de santé à inclure dans des essais cliniques leurs patients alcool-dépendants, en échec des autres mesures de prise en charge, afin d'en faciliter le recrutement et de combler au plus vite le déficit de recul sur le profil d'utilisation du baclofène dans cette indication.

### **Point d'information : l'ANSM autorise deux essais cliniques – Novembre 2012**

Partant du constat que la lutte contre l'alcoolisme est un enjeu majeur de santé publique, l'ANSM rappelle dans le point d'information (*voir annexe n°7*) qu'elle encourage depuis le début le développement d'études cliniques sur l'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance. L'autorisation est ainsi donnée par l'ANSM, dès avril 2012, pour la mise en place de l'étude BACLOVILLE. Un deuxième essai contrôlé (ALPADIR) chez des patients dont le traitement est initié en milieu hospitalier, est autorisé par l'agence en octobre 2012. L'objectif de ce point d'information est de présenter ces deux études qui permettraient d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool *versus* placebo, à des doses plus élevées que celles autorisées par l'AMM actuelle dans d'autres indications.

### **Point d'information : l'ANSM maintient les autorisations des deux essais cliniques en cours – Mars 2013**

Alors que les données de vente du baclofène ont montré en 2012 une forte progression, que l'ANSM considère comme sans lien avec son indication première, elle rappelle dans ce point d'information (*voir annexe n°8*) les précautions d'emploi de ce traitement. Il ne doit être envisagé qu'au cas par cas, mis en place par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcool-dépendance, avec une adaptation posologique individuelle et avec une surveillance importante de la réponse thérapeutique et de la survenue d'éventuels effets indésirables. L'agence rappelle que les deux essais cliniques précédemment autorisés garantissent ces précautions d'emploi et maintient donc ses autorisations. Pour elle, ces deux essais « permettront une avancée objective dans l'identification des bénéfices et des risques

du baclofène sur une durée de 6 mois à un an, dans des conditions d'utilisation adaptées à la prise en charge de l'alcool-dépendance. »

Enfin, le sujet d'une RTU, récent dispositif destiné à encadrer et à sécuriser des prescriptions non conformes à l'AMM, est abordé : l'agence précise qu'une demande est en cours d'instruction sur le sujet.

#### **Recommandation temporaire d'utilisation initiale - 17 mars 2014**

Une RTU est une procédure dérogatoire et exceptionnelle octroyée pour une durée maximale de 3 ans. Elle doit permettre de reconnaître officiellement et de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, lorsque le rapport bénéfice/risque d'un médicament est présumé favorable. Une RTU peut être retirée, suspendue ou amendée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou lorsque le bénéfice risque est défavorable.

Cette mesure est permise par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (78). L'article 18 de la présente loi précise :

*« une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :*

- *que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;*
- *ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. »*

Cette mesure nécessite certaines conditions d'engagement des médecins prescripteurs. Ces derniers, lorsqu'ils décident de prescrire un médicament dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi joint à la RTU et doivent notamment :

- informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- informer le patient de la prise en charge ou non du traitement par l'assurance maladie,
- collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi (l'objectif étant de confirmer *in fine* le bien-fondé

de cette utilisation hors AMM ou non, et de mieux assurer la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire).

Le protocole de suivi décrit les critères de prescription du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients le recevant. Il contient également un certain nombre de documents :

- une fiche d'initiation du traitement et des fiches de suivi permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité (*voir annexe n°9*),
- l'argumentaire scientifique de l'ANSM justifiant l'utilisation du médicament dans le stricte cadre de la RTU,
- une information à destination du prescripteur sur l'utilisation du médicament dans le cadre de son RCP et dans celui de la RTU,
- une note destinée au patient l'informant du contexte particulier de prescription de son médicament (*voir annexe n°9*),
- un rappel des modalités de déclaration obligatoire des effets indésirables,
- un modèle d'attestation mensuelle de traitement (*voir annexe n°9*).

Cette première version de RTU baclofène, présentée le 17 mars 2014 par l'ANSM vise à permettre et à encadrer l'utilisation du baclofène dans des indications autres que celles de l'AMM :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,

Et

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

Les critères de prescriptions sont également bien définis :

- la prescription concerne des sujets âgés de 18 ans et plus, présentant une alcoolo-dépendance selon les critères du DSM IV (consommation à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS) ;
- les sujets doivent avoir été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels ;
- le traitement est initié après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications ;

- si le patient est une femme en âge de procréer, un moyen de contraception efficace doit être utilisé ;
- le traitement par baclofène doit être associé au suivi psychosocial décidé par le médecin ;
- pour un patient déjà traité avant la mise en place de la RTU à des posologies > 180 mg/jour, un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

Le protocole détermine également les contre-indications à la mise en place de ce traitement :

- la prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- comorbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ;
- insuffisance rénale, cardiaque ou pulmonaire sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises comitiales ;
- maladie de Parkinson ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- conducteurs de véhicule (notamment voiture, deux roues) ou utilisateurs de machines au cours de la phase de titration de la posologie ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

Le traitement doit, dans le cadre de cette RTU en 2014, être initié aux posologies progressives suivantes :

- commencer par un 1/2 comprimé de baclofène 10 mg trois fois par jour pendant 2 à 3 jours,
- puis 1/2 + 1/2 + 1 (pendant 2 à 3 jours),
- puis 1/2 + 1 + 1 (pendant 2 à 3 jours),
- puis 1 + 1 + 1 (pendant 2 à 3 jours),
- puis augmenter éventuellement d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet du baclofène.

La phase de titration de la posologie nécessite une réévaluation régulière du prescripteur en termes d'efficacité et de tolérance afin de déterminer la dose minimale permettant une réponse optimale et une bonne tolérance. À partir d'une dose supérieure à 120 mg/jour, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA).

Notons que toute posologie supérieure ou égale à 180 mg/jour (ou supérieure ou égale à 120 mg/jour chez les plus de 65 ans) nécessitera un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie. La dose maximale de 300 mg/jour ne devra pas être dépassée.

Afin d'assurer le suivi des patients et de permettre le recueil des données, l'ensemble des informations doivent être saisies sur le site internet sécurisé [www.rtubaclofene.org](http://www.rtubaclofene.org) (aujourd'hui indisponible) au cours de la visite initiale et au cours de chaque visite de suivi. Le prescripteur y accède après inscription et bénéficie d'un mot de passe unique pour accéder à l'ensemble des dossiers de ses patients.

Si des effets indésirables apparaissent (un des plus fréquents étant la somnolence), la progression posologique doit être ralentie en augmentant la durée des plateaux jusqu'à une semaine en attendant la disparition de ces signes. La posologie peut être diminuée en fonction de la tolérance au cours du suivi par paliers (10 ou 15 mg tous les 2 jours).

En cas d'arrêt du traitement, une réduction progressive des doses doit être respectée. Chez un patient abstinent, la rechute ponctuelle n'est pas une raison d'arrêt du traitement. Ces patients doivent être pris en compte pour mesurer l'effet du traitement sur la réduction de consommation.

Enfin, en cas d'atteinte de l'objectif thérapeutique, la RTU initiale indique qu'une réduction de doses doit être envisagée.

### **Prise en charge du baclofène par la sécurité sociale – 6 juin 2014**

Notons que si la première version de la RTU baclofène est présentée au mois de mars 2014, la prise en charge (donc le remboursement) du baclofène dans le cadre de la RTU n'intervient que début juin 2014 suite à la publication de l'arrêté du 6 juin 2014 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation (79). L'arrêté précise que les indications faisant l'objet de la RTU sont prises en charge dans

les mêmes conditions que celles qui s'appliquent aux indications prises en charge en vertu de l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

#### Critiques et discussions sur la RTU du 17 mars 2014 :

En observant la courbe des délivrances de baclofène dans le cadre de l'addiction, on remarque clairement une chute importante des délivrances (donc des prescriptions) dès juillet 2014 quelques temps après la mise en place de la RTU et de la prise en charge par l'assurance maladie du baclofène dans ce procédé dérogatoire alors qu'elles étaient en constantes augmentation depuis 2008.

Dans un article intitulé « la RTU est-elle en train d'assassiner le baclofène ? » (80) publié en septembre 2015, les professeurs P.Jaury et R. de Beaurepaire se montrent critiques envers l'ANSM. Ils constatent cette diminution des délivrances de baclofène et s'interrogent sur les raisons qui pourraient l'expliquer, faisant le parallèle avec la promulgation de la RTU. Ils notent ainsi plusieurs raisons qui, selon eux, peuvent en partie expliquer ce recul d'utilisation : l'utilisation « compliquées » du portail électronique, la possibilité d'utiliser le baclofène uniquement suite à l'échec des autres traitements, les contres indications en cas de comorbidités psychiatriques très excluantes (notamment l'anxiété), les paliers de 120 mg et 180 mg nécessitants soit une pause dans la prise en charge avant avis collégial soit le passage en prescription « hors RTU », l'obligation d'associer à la prise en charge un suivi psychosocial déterminé par le prescripteur et les informations jugées « faussement inquiétantes » à donner aux patients sur le cadre dérogatoire de la RTU.

De plus, le point d'information de mars 2017 de l'ANSM indique que seulement 7000 patients ont été enregistrés sur le portail de la RTU en 3 ans, soit un faible pourcentage (3,3 %) des 213 000 patients que l'ANSM estime recevant un traitement par le baclofène sur la période 2009 – 2015 (81). Ainsi, un grand nombre de prescriptions échappe probablement au dispositif. L'intérêt scientifique de la RTU s'en trouve ainsi amoindri par la sous notification des prescriptions de baclofène par les médecins. L'ANSM rappelle dans ce point d'information que « toute utilisation du baclofène en dehors des situations cliniques couvertes par l'AMM ou la RTU est formellement déconseillée par l'ANSM et relève de l'entière et seule responsabilité des prescripteurs », ce qui là aussi peut entraîner la méfiance des prescripteurs et expliquer en partie la chute des délivrances.

Toutes ces notions entraînent les auteurs de l'article à recommander à l'ANSM un amendement et une amélioration de la RTU initiale, afin d'en simplifier l'inclusion de patients, mais aussi de limiter le phénomène de prescription hors AMM et hors RTU qui est néfaste à l'évaluation alors en cours du baclofène dans l'alcool-dépendance.

### **Point d'information : la RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance renouvelée pour une durée de 1 an – 16 mars 2017**

La RTU initiale du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants étant élaborée pour une durée de trois ans, l'ANSM publie en mars 2017 un point d'information prolongeant la RTU pour une durée d'un an. Ceci afin de permettre à l'étude de la CNAMTS-ANSM-INSERM portant sur la sécurité et la tolérance du baclofène ainsi qu'aux résultats définitifs de BACLOVILLE et ALPADIR de voir le jour.

Prenant en compte les données déjà récoltées, les retours des prescripteurs ainsi que le faible taux d'adhésion des professionnels de santé au dispositif (donc la notion sous-jacente d'une utilisation persistante hors RTU du baclofène chez des patients alcoolodépendants), l'ANSM annonce réviser et simplifier le protocole de la RTU tout en gardant pour objectif de sécuriser l'accès au baclofène.

Pour ce faire, la constitution d'un CSST (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire) composé de médecins addictologues, de généralistes et de psychiatres impliqués dans la prise en charge des patients alcoolodépendants a permis la révision du protocole dans le but d'une meilleure adhésion des professionnels de santé au dispositif.

Une nouvelle version du protocole RTU baclofène est annoncée à partir du 17 mars 2017. Dans celui-ci, le portail d'inclusion des patients est supprimé (car ayant été jugé trop complexe par les professionnels de santé et n'ayant pas permis d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance). Les principales modifications concernent les nouvelles modalités de traitement applicables pour cette RTU puisque le baclofène peut désormais être prescrit en première intention dans les deux situations suivantes :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool, et
- réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants à haut risque jusqu'au niveau faible de la consommation (telle que défini par l'OMS) en association à un suivi psychosocial décidé par le médecin prescripteur.

Notons la disparition dans ce nouveau protocole de nombreuses contre-indications puisqu'elles se limitent désormais aux :

- patients âgés de moins de 18 ans ;
- femmes enceintes ou allaitantes ;
- femmes en âge de procréer sans contraception efficace ;
- conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines durant la phase de titration ;
- insuffisance rénale terminale ;
- intolérance au baclofène ou à un des excipients ou une allergie au blé.

Les paliers de 120 mg/jour et 180mg/jour nécessitant un second avis ou un avis collégial n'apparaissent également plus, la mention d'une posologie maximale à ne pas dépasser de 300 mg/jour étant faite.

De même, une mise en garde et précaution d'emploi est introduite concernant les troubles psychiatriques : en raison du risque d'aggravation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente et/ou du potentiel risque suicidaire, l'agence recommande la plus grande prudence si la prescription de baclofène est envisagée. Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents crises comitiales, considérant que le seuil épiléptogène peut être abaissé par le baclofène, la prudence est réclamée à l'instauration et dans le suivi du patient. Enfin, un rappel du risque de survenue de syndrome de sevrage parfois létal en cas d'arrêt brutal du traitement est introduit dans le protocole.

Dans cette deuxième version de la RTU baclofène, les « revendications » des personnes critiques envers l'ANSM (associations de patients, médecins précurseurs de sa prescription et défenseurs de l'utilisation du baclofène) semblent donc avoir été entendu : l'agence semble vouloir agir et faire en sorte que le plus grand nombre de patients traités par baclofène soient enfin inclus dans ce processus dérogatoire qu'est la RTU, permettant une évaluation statistiquement recevable du médicament dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

### **Publication des résultats de l'étude CNAMTS – ANSM – INSERM – Juin 2017**

Les résultats de l'étude « le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 : Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché » sont publiés en juin 2017 (81).

Cette étude conduite à partir des bases de données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) et du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) permet dans un premier temps de réaliser une distinction entre les délivrance de baclofène dans le cas d'une affection neurologique propre à l'AMM du médicament et ceux l'ayant reçu dans le cas du traitement d'une dépendance à l'alcool. Ainsi, entre 2009 et 2015, sur l'ensemble des personnes ayant débuté un traitement par baclofène, l'étude estime que plus des 2/3 (213 000 patients), ont reçu le baclofène pour une autre indication que celle de l'AMM, principalement dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

Notons également que les patients recevant des doses quotidiennes élevées de baclofène (>75 mg) sont minoritaires, mais que leur part a augmenté entre 2009 et 2015 passant de 3 %

en 2013 à 9 % en 2015. Un peu plus de 1 % des patients ont reçu des doses de baclofène supérieures à 180 mg par jour.

Au cours des six premiers mois d'utilisation du baclofène, seuls 10 % des patients semblent l'avoir pris sans l'interrompre, tout du moins se l'être fait délivrer en pharmacie. *In fine*, comme pour les médicaments indiqués dans la dépendance à l'alcool, l'étude indique que plus de 4 patients sur 5 débutant un traitement avec le baclofène l'arrêtent définitivement au cours des six premiers mois d'utilisation.

L'objectif de cette étude était de comparer la sécurité d'utilisation du baclofène à celle des autres traitements autorisés contre l'alcool-dépendance.

La conclusion de cette étude est que l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance est associée à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool :

- à des doses faibles et modérées (inférieures à 75 mg/jour), le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté par rapport aux traitements de l'alcool-dépendance (de 9 % aux doses inférieures à 30 mg/jour et de 12 % aux doses entre 30 et 75 mg/jour) mais le risque de décès n'est pas augmenté ;
- A des doses comprises entre 75 mg/jour et 180 mg/jour, le risque d'hospitalisation est modérément augmenté de 15 % par rapport aux traitements de la dépendance à l'alcool mais le risque de décès est multiplié par 1,5 ;
- Au-delà de 180 mg/jour, la hausse du risque d'hospitalisation et surtout de décès des patients traités par baclofène par rapport aux traitements de la dépendance à l'alcool semble particulièrement nette : la fréquence des hospitalisations est augmentée de 46 % et le risque de décès est multiplié par 2,27.

En particulier, le risque d'intoxication, d'épilepsie et de mort inexplicée (selon le certificat de décès) s'accroît avec la dose de baclofène reçue.

Au regard de ces résultats, il est important de considérer certaines limites de cette étude indiquées par les promoteurs eux-mêmes :

→ l'évaluation n'est réalisée qu'à partir des données de délivrances du médicament en pharmacie, qui ne signifient aucunement que le médicament a bien été pris ;

→ les données de délivrance du SNIIRAM ne permettent pas d'estimer avec une extrême précision la dose du médicament. La posologie et le nombre de jours de traitement n'étant pas directement disponibles, ils sont calculés par un algorithme. Ces calculs ne permettent pas de définir des seuils de risque précis et les catégories de doses retenues (inférieures à 30 mg/jour,

30 à 75 mg/jour, 75 à 180 mg/jour et supérieures à 180 mg/jour) sont à interpréter avec précaution ;

→ une limite touchant les données de mortalité du CépiDc doit être mentionnée : il est possible qu'une partie des décès trouvés augmentés sous Baclofène à doses élevées, soient en réalité des suicides ;

→ notons enfin que, comme rappelé précédemment, les doses élevées de baclofène ne concernent qu'une faible proportion de patients.

### **Lettre aux professionnels de santé : posologie maximale abaissée à 80 mg/j compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose – 24 juillet 2017**

Compte-tenu des résultats de l'étude précédemment détaillée, l'ANSM communique dans une lettre aux professionnels de santé (*voir annexe n°10*) le 24 juillet 2017 une révision de sa RTU pour en fournir une troisième version. Le profil de sécurité du baclofène utilisé en dehors de l'indication neurologique est en effet considéré par l'agence comme préoccupant, notamment lorsqu'il est reçu à fortes doses. La dose maximale administrée ne doit désormais pas dépasser 80 mg/jour. L'agence annonce par ailleurs que les résultats de cette étude vont être pris en compte dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance déposé par le laboratoire Ethypharm qui est actuellement en cours d'évaluation. L'ANSM demande par ailleurs que les patients recevant des doses supérieures à 80 mg/jour soient revus par leur médecin afin d'initier une réduction progressive de la posologie par paliers (réduction de 10 ou 15 mg tous les 2 jours) pour éviter tout risque de syndrome de sevrage et qu'ils soient suivis de façon rapprochée, jusqu'à stabilisation de la posologie.

### **Point d'information : publication de l'avis du CSST sur le rapport bénéfice/risque du baclofène – 24 Avril 2018**

Dans le cadre de l'instruction de la demande d'AMM pour le baclofène, l'ANSM publie le 24 avril 2018 le rapport du Comité Spécialisé Scientifique Temporaire (CSST) s'étant réuni le 2 février et le 17 avril. Celui-ci était chargé d'examiner les données présentes dans le dossier de demande d'AMM, les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS INSERM ANSM, ainsi que les données de pharmacovigilance et les données issues de la littérature scientifique. Ce comité a également mené l'audit du laboratoire Ethypharm, responsable du dépôt d'AMM.

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 élevé, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, est jugée par le CSST cliniquement insuffisante. Ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements

indésirables graves (y compris des décès), le CSST considère que le rapport bénéfice/risque du baclofène est négatif.

C'est pourquoi l'ANSM annonce réunir les 3 et 4 juillet 2018 une commission temporaire, composée de membres issus des trois commissions consultatives de l'ANSM. Lors de cette commission, les sociétés savantes et associations de patients concernées devront être auditionnées de manière à disposer d'un éclairage global.

### **Tribune « Baclofène, c'est maintenant ou jamais ! » - Mai 2018**

Parue en mai 2018 comme édito de la revue « le Flyer » du RVH-Synergie, cette tribune cosignée par 41 cliniciens sans lien d'intérêt avec d'éventuels industriels se positionne sur la question du baclofène en ne prenant en compte que leur expérience d'accompagnement quotidien de patients alcooliques. (82)

Selon ses rédacteurs, c'est parce que « l'avenir de la mise à disposition officielle du baclofène dans le cadre d'une AMM » se joue, que le moment est venu pour eux de prendre position.

Pour eux, si le rapport bénéfice/risque du baclofène doit être évalué, c'est face à celui de l'alcool qu'il faut le comparer, et qu'il faut tenir compte du poids de la maladie alcoolique. Et dans ce cas, ce rapport bénéfice risque penche en faveur du baclofène, rappelant que l'alcool tue, détruit des patients, des familles, et qu'ils en sont témoins au quotidien. Selon eux, si des signaux ont émergé en défaveur du baclofène concernant les risques d'hospitalisation et de mortalité, c'est que son utilisation dans les troubles liés à l'usage de l'alcool l'ont exposé à une population particulièrement comorbide, et qu'il est donc difficile d'établir une quelconque imputabilité.

Selon eux toujours, l'efficacité du baclofène ne fait guère de doute, à condition qu'il soit utilisé correctement : prescrit au bon patient, à la bonne posologie (à une posologie ni trop basse, ni augmentée trop rapidement). Ils comparent les réactions des sceptiques à ce qu'ils ont initialement connu pour les traitements de substitution aux opiacés.

Ils rappellent également les résultats d'une récente étude observationnelle menée entre 2012 et 2016 dans des services d'hépatologie et gastro-entérologie : l'étude OBADE-ANGH. (83)

Pour les signataires de cette tribune, elle se rapproche de « la vie réelle », de l'utilisation qu'ils ont du baclofène, ce qui n'est pas le cas des autres études sur le sujet. Cette étude, dans laquelle 202 patients ont été inclus dont 77 patients avec cirrhose, indique qu'à un an, la dose médiane de baclofène était de 66 mg par jour et de 59 mg par jour chez les patients avec cirrhose (avec des variations allant 20 à 200-210 mg par jour). Chez ces patients, la consommation d'alcool déclarée était significativement plus faible que celle à l'inclusion : 70 % des patients avaient une consommation soit nulle soit inférieure à 30 g par jour. Aucun évènement indésirable sévère n'a par ailleurs été rapporté, y compris dans le groupe cirrhose.

Le baclofène y apparaît donc bien toléré, également chez les patients avec cirrhose. Un traitement par baclofène en association à un suivi médical et psychosocial permet selon les auteurs de l'étude une diminution significative de la consommation d'alcool et de maintenir une abstinence chez les patients avec alcoolo-dépendance.

La tribune se conclue par un argumentaire intéressant pourtant peu développé par les professionnels de santé sur le sujet. Constatant le « fossé abyssal » entre le « faible » nombre de patients en contact pour un problème de dépendance à l'alcool avec un professionnel de santé (estimé aux alentours de 100 000) et le nombre estimé de patients ayant effectivement un problème de dépendance à l'alcool (autour de 2 millions), les rédacteurs de la tribune assurent qu'avec le baclofène – et pour la première fois – un traitement créé une demande de soins venant de patients en grande difficulté et ayant souvent renoncé à demander de l'aide. Ils voient le baclofène comme une opportunité pour faire entrer les patients dans le soin.

Rappelant que l'alcoolisme est politiquement annoncé comme une priorité de santé publique, ils exhortent les autorités de santé à inclure dans les discussions en cours des cliniciens engagés, appuyant sur une critique courante de la composition du dernier CSST déclarant le rapport bénéfice/risque défavorable du baclofène. Celui-ci, comparativement au précédent, ne contient que des épidémiologistes et des experts du risque, mais plus aucun addictologue, psychiatre, ou médecin généraliste. Ils souhaitent être assurés que les cliniciens donnant leur avis sur le baclofène voient des patients et utilisent le baclofène dans de bonnes conditions d'efficacité.

Ils mettent enfin en garde les pouvoirs publics contre un monde « sans » baclofène : « il y aura de toute façon une utilisation de baclofène. Autant la sécuriser, la faciliter et l'encadrer plutôt que de la plonger dans une forme de clandestinité qui ne profitera à personne, surtout pas à nos patients ».

### **IV.3. Environnement scientifique et médiatique de la prescription et de la délivrance de baclofène**

Les mécanismes ayant conduit au détournement de son usage initial par les patients, ainsi que la réaction des autorités de santé et du monde de la recherche face à cette situation font de l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance un cas véritablement particulier.

De l'utilisation détournée sur lui-même par un médecin alcoolodépendant à la mise en place d'une RTU et à l'évaluation en cours de la demande d'AMM, deux camps se sont affrontés et continuent de le faire : les « baclo-sceptiques » et les « pro-baclofène », créant une atmosphère polémique importante autour de ce traitement toujours en cours d'évaluation.

Entre les publications scientifiques françaises ou étrangères, les résultats publiés d'études, ceux partiellement publiés, les publications dans les médias grand public, les parutions de livres à charge ou non, les réponses juridiques apportées par les autorités de santé, les communiqués de presse des sociétés savantes, les tribunes de médecins, il est bien souvent très compliqué pour les patients et leurs entourages de se faire une idée précise des bienfaits ou non du baclofène. Très souvent demandeurs auprès du prescripteur ou du pharmacien d'officine d'informations sur le sujet, ces derniers se voient dans l'obligation de trouver par eux-mêmes les réponses à ces questions, lorsque les patients n'arrivent pas directement avec un avis très net à propos du baclofène.

#### **Le baclofène sur internet**

Pour les patients, internet reste une des premières possibilités de réponse aux questions qu'ils se posent initialement : la « communauté » baclofène y est effectivement très présente. Une simple recherche du terme « baclofène » sur l'un des principaux moteurs de recherche donne comme premier résultat l'accès au site [www.baclofene.org](http://www.baclofene.org) dont l'entête précise « faire connaître et reconnaître l'efficacité et l'innocuité du baclofène dans le traitement des addictions ». Ce site, vitrine de l'Association Baclofène, renvoie vers un forum de discussion (84) très prisé des patients, dont le compteur statistique indique 10 903 membres au 18 mai 2018, ainsi que la rédaction de 542 183 messages sur divers sujets. L'en-tête du forum indique que « ce forum traite de alcool, de l'alcoolisme et d'autres addictions. C'est un espace de discussion sur l'emploi du baclofène dans le traitement des addictions. Un espace d'entraide pour ceux qui cherchent à se libérer de la dépendance ».

On y trouve différentes rubriques telles que : trouver un médecin prescripteur, une foire aux questions, des retours d'expériences, des espaces d'échanges, des outils de suivi de traitement et d'information sur les effets indésirables, une revue d'actualités sur le sujet, des

livres « à lire » sur l'expérience baclofène, des documents informatifs à imprimer pour remettre au médecin généraliste en cas de besoin, mais également une décharge (*voir annexe n°11*) à destination des patients pour solliciter le médecin et le pharmacien et ainsi passer outre la limitation à 80mg/j sans, selon l'association, engager leur responsabilité en cas de survenue de problème.

On trouve également un grand nombre d'associations sur le sujet de l'alcool-dépendance ou de l'addiction au sens plus large (Réseau Aubes, Association Olivier Ameisen, SOS Addictions par exemple, Resab). Certaines, comme Resab (Réseau Addictions Baclofène) ont l'accréditation de l'ANDPC (Agence Nationale du Développement Professionnel Continu) pour former médecins et pharmaciens dans le cadre du DPC. Resab est également reconnu par le FAF PM (Fonds d'Assurance Formation de la Profession Médicale).

Notons enfin la création relativement récente du collectif BACLOHELP (85) dont l'objectif affiché est résumé par le texte suivant : « *le collectif BACLOHELP que nous lançons accueille et s'adresse à toutes les personnes tolérantes, désintéressées, de bonne volonté, concernées de près ou de loin par le baclofène (patients, proches, médecins, pharmaciens, chercheurs) et conscientes de l'extrême urgence à faire revenir en arrière les autorités sur les plafonds de prescription en raison du danger imminent et direct dans lequel elles placent les usagers par rapport à leur addiction (à l'alcool, notamment).* ». Celui-ci est à l'origine d'une pétition en ligne « le baclofène sauve des vies, sauvons le baclofène » qui compte à ce jour 37 088 signatures.

### **Le baclofène sur Twitter**

Le développement croissant des media sociaux dans le domaine de la santé conduit à de nouvelles formes d'échanges entre professionnels de santé et patients et modifie profondément la manière de rechercher et de produire l'information en ligne. Dans le cas d'un réseau social comme Twitter qui permet la création d'espaces et d'échanges collaboratifs, la facilité d'accès à l'information et son partage, la possibilité de « réseauter » entre pairs, il n'est pas étonnant d'y trouver la trace de nombreux échanges – parfois très engagés – entre utilisateurs, défenseurs ou pourfendeurs de baclofène. Toute publication en rapport avec le baclofène est ainsi très rapidement commentée, débattue par différents intervenants, pas toujours en toute confraternité ni dans le respect de chacun. Les captures d'écrans suivantes permettent de mettre en lumière les problématiques actuelles pour les patients, la teneur des échanges entre les différents partis, ainsi que certaines polémiques sur le sujet du baclofène.



Figure 18 : contestation en justice de la version actuelle de la RTU (source : <https://twitter.com>)

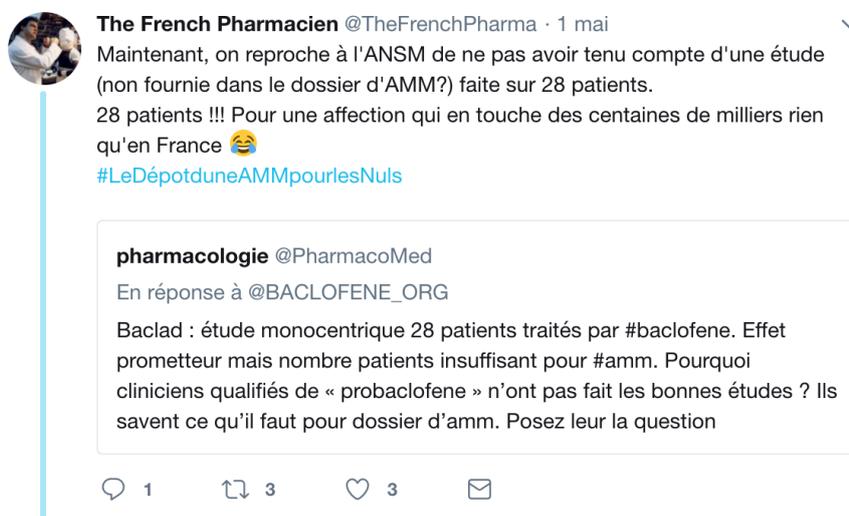


Figure 19 : critique du dépôt de l'AMM du laboratoire Ethypharm (source : <https://twitter.com>)



Figure 20 : la consommation hors AMM de baclofène serait probablement compliquée à arrêter (source : <https://twitter.com>)



**ASSO BACLOFENE** @BACLOFENE\_ORG · 2 avr.

En réponse à @corzntin

Dans la vraie vie, le baclofène est remboursé au moins jusqu'à 300mg/j. Le pb est plutôt de trouver un pharmacien courageux qui accepte de délivrer



Figure 21 : le pharmacien doit-il simplement faire preuve de « courage » pour délivrer du baclofène ?  
(source : <https://twitter.com>)



**Collectif BACLOHELP** @baclohelp · 16 févr.

En réponse à @AddictElles @agnesbuzyn

Et c'est pour ça que vous empêchez les personnes qui souffrent d'une addiction à l'alcool de se soigner? Quel cynisme, quelle duplicité, quel mépris pour nous concitoyens. #baclofène @agnesbuzyn @ansm @AssoAubes @ReseauBaclofene @BaclofenWiki @BACLOFENE\_ORG @BACLOFENE\_ORG



Figure 22 : interpellations et reproches à la ministre par des organismes « pro-baclo »  
(source : <https://twitter.com>)



**O\_Ameisen\_asso** @O\_Ameisen\_assoc · 15 mars

Combien d'années de conflits d'intérêts entre la SFA et @Lundbeck ? Combien rapporte l'idéologie #ToutSaufBaclofène ? Qui sont ces hommes-sandwichs ? o-ameisen.org/wp-content/upl... #baclofène #alcool @agnesbuzyn @HAS\_sante



**Le laboratoire Lundbeck se met en travers de la route du baclofène**

Le développement du seul médicament réellement efficace contre la dépendance alcoolique est freiné par les intérêts des grands laboratoires

[mediapart.fr](http://mediapart.fr)



Figure 23 : une société savante accusée dans un billet de blog de conflits d'intérêts  
(source : <https://twitter.com>)



Figure 24 : mise en lumière de la véhémence des pratiques de « lobbying agressif » sur le réseau social Twitter (source : <http://twitter.com>)

#### **IV.4. Nouvelle RTU baclofène – quelle place et quelles responsabilités pour le pharmacien d'officine ?**

Lorsque le 27 juillet 2017 l'ANSM révisé sa RTU baclofène en limitant sa prescription à une dose maximale de 80 mg/j, elle appelle dans une lettre aux professionnels de santé les prescripteurs et les pharmaciens d'officine à veiller à ne pas interrompre ou réduire de façon trop brutale le traitement des patients. Elle demande en effet à ce que la réduction de posologie pour passer sous la barre des 80 mg/j soit engagée de façon progressive, à raison de 10 à 15 mg tous les deux jours pendant deux à trois semaines. De même, un suivi très rapproché, mensuel, est exigé de la part des médecins jusqu'à stabilisation de la posologie.

Dans les faits, si certains prescripteurs ont engagé ce protocole de réduction de posologie pour les patients ayant des doses supérieures, cela n'a pas été le cas pour l'ensemble des patients traités par le baclofène.

#### **Responsabilités du médecin prescripteur**

L'article 8 du code de déontologie des médecins (article R4127-8 du Code de la Santé Publique) leur octroie en effet la libre prescription dans les termes suivants :

*« Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. » (86)*

De même, l'article L5121-12-1 du CSP permet au prescripteur de passer outre les limites imposées par la version actuelle de la RTU : *« (...) En l'absence de recommandation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. (...) » (87)*

## Responsabilités du pharmacien d'officine

Pour ce qui est du pharmacien d'officine – et après consultation du pharmacien inspecteur de l'ARS (Agence Régionale de Santé) du Limousin – il n'en est pas de même. Commençons par noter qu'un pharmacien délivrant une quantité supérieure à 80 mg/j pour un patient étant en phase de diminution et de stabilisation ou non engage sa responsabilité totale en cas de survenue de problème imputable au baclofène pour le patient. Cette responsabilité engagée est aussi bien ordinale que pénale.

Cependant, comme face à toute prescription, le pharmacien d'officine peut faire le choix, pourvu qu'il soit éclairé, de délivrer la prescription du médecin. Le code de déontologie est ainsi soumis à interprétation en ce sens que le pharmacien peut considérer que c'est dans l'intérêt du patient de le faire.

Dans le cas de l'alcool-dépendance, la balance bénéfice/risque est en effet à évaluer pour et avec le patient : chez un patient souffrant d'alcool-dépendance, dont la vie sociale, économique, professionnelle et/ou familiale peuvent être fortement impactées par la maladie, la prise d'un traitement potentiellement curatif malgré une augmentation du risque d'hospitalisation et de décès qui lui sont imputables est un risque qu'il peut être prêt à accepter. La balance/bénéfice risque du traitement est de toute façon normalement discutée entre le prescripteur et le patient, puisque la base de tout cela est le consentement libre et éclairé du patient, une information concernant les risques et les chances de réussite, nécessaire à l'adhésion à son traitement. Le pharmacien peut s'assurer que la situation est effectivement bien comprise par le patient, en veillant toutefois à ne pas être alarmant ni trop anxiogène, puisque accompagnant son patient dans une démarche de soin pas forcément aisée à engager par ce dernier.

Certains articles du code de déontologie, soumis à interprétation, abondent donc plutôt dans le sens du pharmacien décidant de passer outre la législation :

- Article R4235-2 du CSP : « *Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage.* » (88)
- Article R4235-6 du CSP : « *Le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art.* » (89)

À l'inverse, certains articles vont eux, selon l'interprétation qui en est faite, aller à l'encontre du pharmacien :

- Article R4235-8 du CSP : « *Les pharmaciens sont tenus de prêter leur concours aux actions entreprises par les autorités compétentes en vue de la protection de la santé.* » (90)
- Article R4235-9 du CSP : « *Dans l'intérêt du public, le pharmacien doit veiller à ne pas compromettre le bon fonctionnement des institutions et régimes de protection sociale. Il se conforme, dans l'exercice de son activité professionnelle, aux règles qui régissent ces institutions et régimes.* » (91)
- Article R4235-47 du CSP : « *Il est interdit au pharmacien de délivrer un médicament non autorisé.* » (92)
- Article R4235-64 du CSP : « *Le pharmacien ne doit pas, par quelque procédé ou moyen que ce soit, inciter ses patients à une consommation abusive de médicaments.* » (93)

Enfin, si le pharmacien d'officine doute d'une prescription, qu'il la trouve inhabituelle selon les habitudes de prescription d'un médecin connu de son secteur d'exercice, qu'il la trouve étonnante ou inadaptée voire hasardeuse (la prescription de baclofène par un médecin généraliste est souvent le fruit d'une demande directe des patients, prenant de cours un praticien par forcément habitué et donc peu formé à cette prescription), il n'est pas anti-fraternel et il est même fortement recommandé pour le pharmacien d'officine de refuser dans un premier temps la délivrance dans l'intérêt du patient, mais de l'orienter vers un prescripteur habitué spécialiste (CSAPA, addictologue, médecin généraliste reconnu pour le suivi de patients alcoolodépendants...) et c'est l'article R4235-62 du CSP qui le dit : « *Chaque fois qu'il lui paraît nécessaire, le pharmacien doit inciter ses patients à consulter un praticien qualifié.* » (94)

La position du pharmacien d'officine est donc claire face à une prescription « hors cadre » de baclofène : il est seul et bien seul avec sa responsabilité, son intime conviction et ses éventuelles connaissances ou résultats de recherche sur le sujet et l'engagement de ses responsabilités est totale en cas de problème pour le patient.

Il lui incombe cependant de réaliser cette délivrance dans les règles que lui imposent l'exercice de l'art pharmaceutique : respect de la vie et de la personne humaine, liberté de jugement professionnel et indépendance professionnelle réelle.

## **Place du pharmacien dans la prise en charge**

Si le pharmacien d'officine occupe une place essentielle dans l'obtention par les patients de leur traitement, l'ensemble des publications consultées pour ce travail oublient souvent de situer le pharmacien d'officine dans la problématique du baclofène, dans la sphère de l'addictologie et même plus largement dans celle de la prescription/délivrance hors protocole, hors AMM des médicaments.

Pour autant, le pharmacien d'officine occupe, de par les caractéristiques de son exercice, une place importante dans la prise en charge globale du patient dépendant.

Le premier atout majeur dont il dispose est sa présence sur le territoire : connues de tous et identifiables facilement, les lois de répartition régulant l'installation conduisent à un maillage territorial que l'on peut qualifier d'harmonieux. Il est dense : on estime au 1<sup>er</sup> janvier 2017 qu'il existe en moyenne 33 officines pour 100 000 habitants. Ce maillage est également gage de proximité sur tout le territoire : 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune de résidence et 97 % de la population métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d'une officine. (95)

L'organisation du travail au sein d'une officine peut également permettre une bonne disponibilité du pharmacien pour les patients en situation de dépendance : travail en équipe libérant du temps, espace de confidentialité, respect du patient et du secret médical, écoute active dénuée de jugement et de conseils moralisateurs doivent également permettre au pharmacien de se situer positivement dans une démarche de prise en charge pluridisciplinaire globale de la dépendance, mais aussi et surtout au patient de pouvoir l'accepter comme tel.

La compréhension par le pharmacien de la spécificité des pratiques addictives de chaque patient est nécessaire pour lui permettre, sans jugement, de délivrer des conseils issus de son expérience, de sa compétence et de ses connaissances en matière de soin et de réduction des risques. S'intéresser aux consommations et aux pratiques qui les accompagnent, sans culpabilisation, peut permettre d'identifier des comportements à risque donc de formuler des conseils à n'importe quel moment du suivi. Lorsque cela est réalisé sans jugement, sans culpabilisation, en confiance et en toute clarté, cela peut amener le patient dépendant à améliorer son regard sur lui-même, donc sa qualité de vie.

La pharmacologie des traitements mis en place peut être expliquée au patient, en veillant à ne pas être anxiogène, en vulgarisant éventuellement les termes les plus techniques, afin d'assurer au patient une bonne compréhension, donc une adhésion favorisée à son traitement.

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien se doit d'accompagner toute délivrance de conseils avisés sur la thérapeutique choisie par le prescripteur et le patient.

Le suivi que réalise le pharmacien du traitement de son patient est un suivi chronique : il est donc nécessaire de ré-échanger régulièrement sur la façon dont le patient vit son traitement, répondre à nouveau sur des éventuelles questions liées à l'addiction en elle-même ou aux caractéristiques du traitement (effets indésirables notamment). Mais aussi lorsque le patient y est lui-même ouvert, sur ce qui entoure la démarche de soin initiée par le patient : ses projets, sa situation sociale, son entourage, sa façon de ressentir les éventuels signaux d'alerte, ses victoires. Un comportement humain donc, mais qui nécessite d'accepter et de respecter les choix du patient, d'être en mesure de reconnaître les éventuelles situations d'échec comme de réussite et de savoir ne jamais dépasser les limites de son champs de compétence.

Ainsi en 2017, Nicolas Prisse, président de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA), interrogé sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge de patients dépendants aux opioïdes déclare que « *le pharmacien d'officine est amené à occuper une place de plus en plus importante, notamment pour la prise en charge et l'accompagnement des consommateurs de substances psychoactives, licites ou illicites. Acteur de proximité, il écoute, informe et délivre des conseils personnalisés (...) L'implication des pharmaciens d'officine en matière d'addictologie et de réduction des risques est primordiale pour garantir une prise en charge de qualité. Il s'agit d'un rôle de santé publique majeur pour lesquels ces professionnels doivent être encouragés et accompagnés afin qu'ils continuent à se mobiliser.* » (96)

## Conclusion

---

Depuis désormais 50 ans, la consommation d'alcool des français décroît de façon régulière : elle est passée de 26 litres d'alcool pur par an et par habitant de plus de 15 ans en 1961 à 11,5 litres en 2015, là où la moyenne des pays de l'OCDE est à 9 litres (11). Cette diminution s'accompagne cependant d'un changement des modes de consommation : une consommation régulière qui augmente avec l'âge et une hausse des alcoolisations ponctuelles importantes ou des épisodes d'ivresses, ainsi qu'un rapprochement comportemental des pratiques d'alcoolisation entre les hommes et les femmes.

Signe que ces changements sociétaux concernant la consommation d'alcool ne sont pas totalement ignorés par les pouvoirs publics, certaines décisions politiques et sanitaires ont été prises par le passé. Promulguée le 10 janvier 1991, la loi Évin comporte initialement – pour son volet « alcool » – un certain nombre d'interdictions et d'encadrements (publicité télévisuelle, au cinéma et dans la presse jeunesse ; spots radiophoniques le mercredi et entre 17h et minuit ; distribution aux mineurs d'objets ou documents publicitaires vantant la consommation de produits alcoolisés ; présence de messages sanitaires sur les affichages publicitaires notamment).

Notons cependant que depuis 1991, un *lobbying* intensif de la part des acteurs de ce secteur économique n'a eu de cesse de chercher à assouplir cette Loi Évin via le travail parlementaire : l'association ANPAA (Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie) a recensé entre 2003 et 2015 au moins 25 projets de loi ou amendement dont c'était l'objectif, sous couvert de liberté de la presse, de protection de « l'exception culturelle française » ou de protection d'intérêts économiques certes majeurs pour certains territoires français.

Signe aussi que « les temps changent », le message assez fort de l'actuelle Ministre des Solidarités de la Santé Agnès Buzyn dans l'émission diffusée sur France 2 le 7 février 2018 « Alcool, un tabou Français » (97). Elle y aborde dans des termes plutôt inhabituels de la part d'un responsable politique français l'ambivalence de la société française vis-à-vis de l'alcool : « (...) *d'une part on a un discours sanitaire qui est que l'alcool est mauvais pour la santé, d'autre part un discours culturel qui en fait une spécificité française. En fait « avec modération » est un mauvais mot. Aujourd'hui le vrai message de santé publique serait « l'alcool est mauvais pour la santé », c'est ça le vrai message de santé publique ».*

Interrogée sur la place prise d'eux-mêmes par les alcooliers dans la prévention, Agnès Buzyn déclare « *je ne suis pas absolument certaine qu'on ait les mêmes messages de prévention parce qu'aujourd'hui, l'industrie du vin laisse à croire que le vin est un alcool différent des*

*autres alcools or en terme de santé publique c'est exactement la même chose de boire du vin, de la bière, de la vodka ou du whisky. Il y a zéro différence. Et donc on laisse à croire à la population française que le vin serait protecteur, apporterait des bienfaits que ne font pas les autres alcools : c'est faux. Scientifiquement le vin est un alcool comme un autre ».* Au cours de cette même émission, le Docteur William Lowenstein, Président de SOS Addictions, déclare que « *la fake new chronique n'est plus recevable* » à propos du « *French paradox* » selon lequel une consommation de vin régulière et modérée aurait des effets bénéfiques sur la prévention des maladies cardiovasculaires.

La place de l'alcool et la vision qu'en ont les français et les pouvoirs publics est donc en évolution constante depuis des décennies. La lutte contre l'alcoolisme est devenue un objectif majeur de santé publique, notamment à travers trois grandes catégories prioritaires par l'actuelle Ministre : les femmes enceintes, les comportements d'alcoolisation rapide des jeunes (ou « biture express ») et la maladie alcoolique chronique.

L'alcool-dépendance justement, comme beaucoup d'addictions, voit apparaître depuis quelques années maintenant de nouveaux moyens d'actions, de nouvelles philosophies de prise en charge mais également de nouvelles thérapeutiques. Parmi ces dernières, le baclofène est actuellement en phase d'évaluation par l'ANSM et tend à s'inscrire dans une stratégie de prise en charge dite de réduction des risques, permettant *a priori* le ciblage du *craving*, donc un meilleur contrôle par les patients de leur consommation d'alcool. Les mécanismes ayant conduit à sa prescription, à son utilisation et à l'évaluation en cours sont originaux en ce sens que le processus a marché « à l'envers ». La communication auprès du grand public, la prescription du médicament et son utilisation par les patients ont précédé les étapes normalement nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament : recherche, développement, essais cliniques, évaluation de l'innocuité et de la tolérance du produit, évaluation de l'amélioration du service médical rendu permis par le produit. C'est face à la forte augmentation des délivrances du baclofène, à l'augmentation de sa prescription donc à son usage détourné à partir de 2008 que les autorités sanitaires et le monde de la recherche ont pris le parti d'évaluer ce médicament dans la prise en charge de l'alcool-dépendance pour aboutir en mars 2014 à la première RTU baclofène.

Paradoxalement c'est à partir de 2014 que la délivrance de baclofène sur le marché français commence à décroître considérablement. Présentée à l'époque comme une « molécule miraculeuse », les pro-baclofène ne demeurent alors plus seuls sur le champs de la communication et commencent alors à s'élever certaines voix mettant en garde contre l'utilisation parfois déraisonnée et hors protocole d'un médicament dont l'évaluation n'est encore à ce jour pas terminée, bien qu'en voie de l'être à l'aube de l'été 2018. C'est d'ailleurs

dans le cadre de l'instruction de la demande d'AMM du baclofène dans l'alcool-dépendance que l'ANSM a annoncé la création d'une commission mixte (composée d'un tiers des membres de chacune de ses 3 commissions consultatives) dont l'objectif est d'auditionner, par une approche pluridisciplinaire, les représentants de professionnels de santé et de patients utilisant ce médicament, auditions prévues pour le 3 et 4 juillet 2018. Il est permis de penser qu'une décision de l'ANSM concernant l'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance, tout du moins le maintien de la RTU telle que nous la connaissons actuellement, devrait suivre ces auditions.

Alors que de nombreuses études sont encore en cours sur le sujet ou en passe de l'être, notons au moment de terminer ce travail deux publications dénotant bien la complexité qui entoure le baclofène. En juin 2018, publication du guide « Baclofène et troubles liés à l'usage de l'alcool : recommandations de bonnes pratiques à l'usage des médecins et des patients » rédigé par des médecins et patients experts pro-baclofène (98) synthétisant l'état des connaissances et les recommandations actuelles d'utilisation du baclofène selon ses défenseurs, et la publication des résultats d'une méta-analyse hollandaise à paraître dans le *European Journal of Pharmacology* avançant que les fortes doses de baclofène ne sont pas plus efficaces que les faibles doses et présentent même un rapport bénéfice risque négatif. (99)

Le baclofène ne semble donc pas à ce jour être la « panacée » régulièrement annoncée depuis 2008 dans les articles à destination du grand public. Toutefois, face aux preuves d'efficacité, d'inefficacité, de sécurité ou de danger avancées régulièrement par la communauté scientifique, il est un paramètre que tout un chacun ne doit jamais omettre ou mépriser concernant l'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance : un nombre non négligeable de patients décrivant l'indifférence désormais ressentie vis-à-vis de l'alcool suite à leur traitement. Alors même que certains se considéraient en situation d'échec avec les autres alternatives thérapeutiques préalablement mises en place, ces patients se sentent aujourd'hui guéris de leur addiction. Quelle est la cause de ces guérisons ou de cette indifférence soudaine ? Un effet placebo ? L'effet du baclofène ? La simple réduction du *craving* ? L'association du baclofène aux autres traitements de l'alcool-dépendance ? La seule action de la prise en charge psycho-sociale ?

Si ces questions peuvent être posées, il ne faut par contre pas décider de passer-outré l'état actuel de nos connaissances ou mépriser ce qui est la base de la mise sur le marché d'un médicament : l'assurance que son utilisation par le plus grand nombre ne va pas faire pencher la balance bénéfice/risque en défaveur de la santé des patients. Cette assurance ne

peut se faire que par des procédés d'évaluation, de prescription et de délivrance respectés par tous, patients comme professionnels de santé, ce qui ne semble pas être totalement le cas à l'heure actuelle.

L'efficacité du baclofène, qui semble inexistante dans le maintien de l'abstinence mais qui reste à déterminer concernant le ciblage du *craving*, n'est donc pas de 100 % mais peut permettre d'intégrer dans une stratégie de réduction des risques globale des patients alcoolo-dépendants en situation d'échec thérapeutique. Signe là encore que la question est épineuse, le Dr Lowenstein déclarait en février 2018 que si l'ANSM prenait la décision de ne pas autoriser l'utilisation du baclofène (qu'il voit comme une « révolution thérapeutique »), alors « notre système devait accepter sa responsabilité dans les 49 000 morts de l'alcoolisme par an pour éviter 10 morts à cause d'un médicament », et qu'il avait « connu ce type de débat avec la méthadone », un traitement dont l'utilisation n'est aujourd'hui plus remise en cause.

Concernant la place du pharmacien vis-à-vis de la délivrance de baclofène, sa prise de responsabilité est claire en cas de dépassement des 80 mg / jour actuellement préconisés par l'ANSM : elle est totale. Il ne faut cependant pas oublier que l'obligation première de ce métier est de ne pas nuire à nos patients : ainsi, face à une prescription hors cadre de baclofène chez un patient alcoolo-dépendant, il sera nécessaire de prendre en compte le risque que l'on fait courir à un patient en cas de sevrage ou de diminution brutale de sa dose journalière de baclofène. De même, l'accompagnement de patients alcoolo-dépendants implique des compétences particulières à propos desquelles il faut être formé ou *a minima* informé. L'écoute, le non jugement et le respect de l'état pathologique des patients sont des conditions nécessaires à l'élaboration d'une relation de confiance et seront bénéfiques pour le patient.

Enfin, si les données scientifiques publiées et disponibles montrent des résultats d'efficacité du baclofène discordants dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance, certaines pistes à l'étude conduisent à penser qu'il semble nécessaire de maintenir l'évaluation en cours du baclofène mais surtout de s'assurer que les conditions de sa prescription et de son utilisation respectent son profil actuel de sécurité et de tolérance et ce, dans l'intérêt des patients. Les autorités sanitaires, les professionnels du médicament et les professionnels de santé ne peuvent plus ignorer le fait que certains comportements ont par le passé entraîné certains scandales sanitaires. Il n'y a que par un comportement pragmatique et professionnel face à l'évaluation du baclofène que l'on pourra en déterminer avec précision l'éventuelle place dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'alcoolo-dépendance et surtout, s'assurer que son utilisation à des doses augmentées n'est pas néfaste à long terme pour la santé déjà parfois précaire de patients alcoolo-dépendants.



## Références bibliographiques

---

1. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#sd>
2. Étymologie du mot « alcool » [Internet]. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/etymologie/alcool>
3. Bernos M. « Yvrognerie » : où commence le péché ? Rives Méditerranéennes. 2005;(22) :49-63.
4. Thomas d'Aquin. La somme théologique de Saint Thomas. Paris : E. Belin; 1853.
5. Huss M. Chronische Alkoholskrankheit oder Alcoholismus chronicus: Ein Beitrag zur Kenntniss der Vergiftungs-Krankheiten, nach eigener und anderer Erfahrung. Stockholm, Leipzig: C.E. Fritze; 1852. XIX+574.
6. Dembowski C. Les sociétés de tempérance en Irlande et le père Mathew. Rev Deux Mondes. 1852;14:830-46.
7. Bernard H. Alcoolisme et antialcoolisme en France au XIXe siècle : autour de Magnus Huss. Histoire, économie & société. 1984;3(4):609-28
8. Drogues et addictions, données essentielles [Internet]. OFDT. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles-012>.
9. Consommation d'alcool en France [Internet]. Alcool Info Service. Disponible sur: <http://www.alcool-info-service.fr/alcool/consommation-alcool-france/alcool-francais>
10. Richard J.-B., Palle C., Guignard R., Cogordan C., Andler R., Nguyen-Thanh V. Evolutions : résultats d'études et de recherches en prévention et en éducation pour la santé. Vol. 32. Saint-Denis: INPES; 2015.
11. Organisation européenne de coopération économique. Consommation d'alcool chez les adultes. Panorama de la santé 2017: les indicateurs de l'OCDE. Paris: OCDE; 2017.
12. Basset B, Rigaud A. Alcool et santé. Actualité et dossier en santé publique. 2015;90:64

13. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Tendances - Les drogues à 17 ans : analyse des enquêtes ESCAPAD 2011 ; 2014 et 2017. Paris: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2012.
14. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Tendances - Les personnes accueillies dans les CSAPA : Situation en 2014 et évolution depuis 2007. Paris: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2016.
15. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis: INPES éd.; 2011. (Baromètres santé).
16. Kopp P. Le coût social des drogues en France - Note de synthèse [Internet]. OFDT. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/>
17. Goodman A. Addiction: definition and implications. Br J Addict. 1 nov 1990;85(11):1403-8.
18. Jellinek EM. The Disease Concept of Alcoholism. New Haven, Conn : Hillhouse Press 1960.
19. Fouquet P. Clinical and therapeutic reflections on alcoholism. Evol Psychiatr. juin 1951;2:231-62.
20. Rainaut J. L'impossible définition scientifique de l'alcoolisme. Cah IREB. 1984;(7):131-7.
21. Morse RM, Flavin DK. The Definition of Alcoholism. JAMA. 26 août 1992;268(8):1012-4.
22. Association American Psychiatric. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2015.
23. Drogues et conduites addictives. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé); 2015.
24. Paille F, Aubin HJ, Gillet C, Rigaud A. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement Recommandations de bonnes pratiques. Alcoologie et Addictologie. 2015;37(1):5-84.
25. Belgherbi S, Mutatayi C, Palle C. Les repères de consommation d'alcool: les standards mis en question. St-Denis OFDT. 2015;

26. Michaud P, Dewost A-V, Fouilland P. Boire moins c'est mieux. *Presse Médicale*. 1 mars 2008;35(5):831-9.
27. Keller S, Maddock JE, Laforge RG, Velicer WF, Basler H-D. Binge drinking and health behavior in medical students. *Addict Behav*. mars 2007;32(3):505-15.
28. Anderson P, Gual A, Colom J, INCa (trad.). *Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves*. Paris; 2008.
29. Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*. 1 mars 1999;34(2):197-222.
30. Gayaudon F. *Prise en charge des mésusages d'alcool en Limousin : enquête auprès de 365 médecins généralistes en 2013*. [Thèse d'exercice : Médecine]. Université de Bordeaux; 2014.
31. Charron L. *Le baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance - Étude de dossiers du Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers*. Université de Poitiers; 2014.
32. Imbert B. *Pharmacologie du baclofène et applications cliniques en addictologie*. [Thèse de doctorat : Pathologie humaine] Aix-Marseille Université; 2016.
33. Cousins MS, Roberts DCS, de Wit H. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2002;65(3):209-20.
34. Pic D. *Syndrome de sevrage alcoolique et délirium tremens*. *Urgences 2015 - SFMU*. 2015;9.
35. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 9 juill 1997;278(2):144-51.
36. Moore M, Gray MG. Delirium Tremens: A Study of Cases at the Boston City Hospital, 1915–1936. *N Engl J Med*. 8 juin 1939;220(23):953-6.
37. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med*. juill 1996;11(7):410-4.

38. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide [Internet]. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Disponible sur: <https://www.niaaa.nih.gov/guide>
39. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. août 2013;23(4):588-93.
40. Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. mai 2010;105(5):817-43.
41. Lhermitte M, Klein A, Danel T. Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Ann Toxicol Anal*. 2002;14(1):58-63.
42. Lagrue G, Diviné C, Sleiman M. Ethyl glucuronide urinary elimination after precise alcohol consumption. *Presse Med*. janv 2012;41(1):81.
43. World Health Organization. Stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2010.
44. Observatoire socio-épidémiologique alcool-drogues en Wallonie et à Bruxelles [Internet]. Eurotox. Disponible sur: <https://eurotox.org/>
45. Chevalier C, Nguyen A. Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. *Actual Pharm*. 30 sept 2017;56(569):23-30.
46. Conférence de consensus : objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant).
47. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant - Conférence de consensus. ANAES. 1999;24.
48. Bellec L. Les perspectives dans la prise en charge thérapeutique de l'alcoolodépendance. [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université Bretagne Loire; 2016.
49. Sevrage simple en alcool - référentiel de bonnes pratiques cliniques [Internet]. Société Française d'Alcoologie. Disponible sur: <https://www.sfalcoologie.asso.fr/page.php?choix=A10>

50. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician*. 15 mars 2004;69(6):1443-50.
51. Base de données publique des médicaments [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
52. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*. janv 2001;25(1):112-6.
53. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin H-J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Plos One*. 2014;9(2).
54. Spanagel R, Vengeliene V, Jandeleit B, Fischer W-N, Grindstaff K, Zhang X, et al. Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2014;39(4):783-91.
55. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du baclofène dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation [Internet]. Haute Autorité de Santé - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique; 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene\\_rtu\\_has\\_02042014\\_vf\\_post\\_college.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene_rtu_has_02042014_vf_post_college.pdf)
56. Avis de la Commission de la Transparence - Selincro 18 mg [Internet]. Haute Autorité de Santé - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique; 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12915\\_SELINCRO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT12915.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12915_SELINCRO_PIC_INS_Avis3_CT12915.pdf)
57. CBIP (Centre belge d'information pharmacothérapeutique). Dépendance alcoolique: le nalméfène (Selincro®) n'est pas une solution miracle. *Folia Pharmacother*. juin 2014;41(6):54.
58. Krnjević K, Schwartz S. Is gamma-aminobutyric acid an inhibitory transmitter? *Nature*. 24 sept 1966;211(5056):1372-4.
59. Imbert B, Simon N. Pharmacologie du baclofène et utilisation chez le patient alcoolodépendant. Une mise au point à l'usage du clinicien. *Pharm Hosp Clin*. sept 2016;51(3):189-96.

60. Witczuk B, Khaunina RA, Kupryszewski G. 3-(p-Chlorophenyl)-4-aminobutanoic acid--resolution into enantiomers and pharmacological activity. *Pol J Pharmacol Pharm.* avr 1980;32(2):187-96.
61. Lorrai I, Maccioni P, Gessa GL, Colombo G. R(+)-Baclofen, but Not S(-)-Baclofen, Alters Alcohol Self-Administration in Alcohol-Preferring Rats. *Front Psychiatry.* 2016;7:68.
62. Marsot A, Imbert B, Alvarez J-C, Grassin-Delyle S, Jaquet I, Lançon C, et al. High variability in the exposure of baclofen in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* févr 2014;38(2):316-21.
63. Baclofène, guide de prescription [Internet]. Association BACLOFENE. 2014. Disponible sur : <https://www.baclofene.org/baclofene-notre-experience/>
64. Naassila M, Paille F, SFA. Baclofène et consommation d'alcool : que peut-on en dire en 2018 ? *Société Française d'Alcoologie*; 2018 mars.
65. 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. *Alcohol Clin Exp Res.* nov 2010;34(11):1849-57.
66. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake : a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol Oxf Oxfs.* oct 2002;37(5):504-8.
67. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study). *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2015;25(8):1167-77.
68. El-Husseini A, Sabucedo A, Lamarche J, Courville C, Peguero A. Baclofen toxicity in patients with advanced nephropathy: proposal for new labeling. *Am J Nephrol.* 2011;34(6):491-5.
69. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko AJa null, et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* sept 1993;33(2):157-63.
70. Carroll L. Genetic Studies Promise a Path to Better Treatment of Addictions. *The New York Times.* 14 nov 2000.

71. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res.* janv 2000;24(1):67-71.
72. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, et al. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* oct 2002;37(5):499-503.
73. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol.* avr 2005;40(2):147-50.
74. Ameisen O. *Le dernier verre.* Paris: Denoël; 2008. (Denoël impacts).
75. Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 mars 2010;168(2):159-62.
76. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients - The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol.* 1 juill 2017;52(4):439-46.
77. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2016;26(12):1950-9.
78. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [Internet]. Légifrance. 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>
79. Arrêté du 6 juin 2014 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029072371>.
80. Jaury P, de Beaurepaire R. La RTU est-elle en train d'assassiner le baclofène ? *Fly - Réseau Synerg.* sept 2015;(60):28.

81. CNAMTS, ANSM, INSERM. Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 : usage, persistance et sécurité [Internet]. Ameli. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/baclofene-usage-persistance-et-securite.php>
82. Baclofène, c'est maintenant ou jamais! [Internet]. Le Flyer. 2018. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/documentation/e-ditos/915-e-dito-du-flyer-n-17.html>
83. Barrault C, Cadranel J-F, Locher C, Thevenot T, Skinasi F, Labarriere D, et al. Impact of baclofen treatment in 212 alcohol-dependant patients of the french "OBADE-ANGH" series. J Hepatol. 1 avr 2018;68.
84. Forum alcoolisme, alcool et autres addictions - Discussions alcoolisme et baclofene [Internet]. Disponible sur: <https://www.baclofene.com/>
85. Le baclofène sauve des vies, sauvons le baclofène [Internet]. Collectif Baclohelp. Disponible sur: <http://baclohelp.org/>
86. Code de la santé publique - Article R4127-8 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912869&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100625>
87. Code de la santé publique - Article L5121-12-1 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118&dateTexte=&categorieLien=cid>
88. Code de la santé publique - Article R4235-2 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913652>
89. Code de la santé publique - Article R4235-6 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913656&dateTexte=&categorieLien=cid>
90. Code de la santé publique - Article R4235-8 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913659>

91. Code de la santé publique - Article R4235-9 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913660&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070131>
92. Code de la santé publique - Article R4235-47 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913702&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20060419>
93. Code de la santé publique - Article R4235-64 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913721&dateTexte=&categorieLien=cid>
94. Code de la santé publique - Article R4235-62 [Internet]. Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913719&dateTexte=&categorieLien=cid>
95. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté [Internet]. Ordre National des Pharmaciens.  
Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
96. Pansiot K. Rôle du pharmacien auprès des patients opiodépendants. Actual Pharm. 1 oct 2017;56(569):31-7.
97. Lallemand P. Alcool : un tabou français ? France 2; 2018.
98. A prescription guide for baclofen in Alcohol Use Disorder- For use by physicians and Patients. J Addict Med Ther Sci. 2017;
99. Baclofène : les fortes doses auraient un rapport bénéfice risque défavorable selon une nouvelle métaanalyse [Internet]. Le Quotidien du Médecin. Disponible sur: [https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/06/08/baclofene-les-fortes-doses-auraient-un-rapport-benefice-risque-defavorable-selon-une-nouvelle-metaanalyse\\_858620](https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/06/08/baclofene-les-fortes-doses-auraient-un-rapport-benefice-risque-defavorable-selon-une-nouvelle-metaanalyse_858620)

## Annexes

---

Annexe 1. Classification de l'alcoolisme selon Cloninger.....	129
Annexe 2. Questionnaire Audit-C.....	130
Annexe 3. Échelle CIWA-Ar - <i>Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol</i> .....	131
Annexe 4. Communiqué de presse – SFA – Septembre 2016 .....	132
Annexe 5. Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation hors AMM du baclofène.....	135
Annexe 6. Point d'information – juin 2012.....	138
Annexe 7. L'ANSM autorise deux essais cliniques.....	143
Annexe 8. L'ANSM maintient les deux essais cliniques en cours.....	145
Annexe 9. Première version de la RTU Baclofène – mars 2014.....	147
Annexe 10. Lettre aux professionnels de santé – posologie maximale abaissée à 80 mg/j .....	158
Annexe 11. Exemple de décharge fournie par le collectif Baclohelp aux patients dans l'objectif de « passer outre » la limitation de posologie à 80 mg/j.....	160

## Annexe 1. Classification de l'alcoolisme selon Cloninger

<b>Alcoolisme de type I selon Cloninger :</b>  <b>« alcoolisme de milieu »</b>	<b>Alcoolisme de type II selon Cloninger :</b>  <b>« forme exclusivement masculine »</b>
Dépendance physique d'intensité moyenne	Dépendance physique sévère
Début tardif (après 25 ans)	Début précoce (avant 25 ans)
Progression lente	Progression rapide vers la dépendance
Fréquence équivalente dans les deux sexes	Troubles du comportement lors des phases d'alcoolisation
Pathologie psychiatrique légère	Personnalité marquée par l'impulsivité et des conduites antisociales (agressivité, délinquance)
Forme la plus répandue	Antécédents familiaux d'abus d'alcool
Facteurs de risque liés autant à l'environnement qu'à la génétique	Influence moindre de l'environnement

## Annexe 2. Questionnaire Audit-C

Le questionnaire AUDIT (pour *Alcohol Use Disorder Identification Test*) est un test conçu par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il comprend dix items permettant au clinicien de dépister un usage à risque ou nocif d'alcool en population générale.

Les trois premières questions de l'AUDIT, ou AUDIT-C, permettent un dépistage de l'usage à risque d'alcool. Les sept questions suivantes de l'AUDIT permettent un dépistage de l'usage nocif.

Sur l'année écoulée (nombre de points attribués entre parenthèses) :

• **Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ?**

- Jamais (0)                       1 fois par mois (1)                       2 à 4 fois par mois (2)  
 2 à 3 fois par semaine (3)                       4 fois ou plus par semaine (4)

• **Combien de verres-standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?**

- 1 ou 2 (0)                       3 ou 4 (1)                       5 ou 6 (2)  
 7 à 9 (3)                       10 ou plus (4)

• **Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres-standard ou plus ?**

- Jamais (0)                       Moins de 1 fois par mois (1)                       1 fois par mois (2)  
 1 fois par semaine (3)                       Chaque jour ou presque (4)

→ **Mésusage probable** : score  $\geq 4$  chez l'homme et  $\geq 3$  chez la femme.

→ **Dépendance probable** : score  $\geq 10$  quel que soit le sexe.

## Annexe 3. Échelle CIWA-Ar - *Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol*

1. Nausées et vomissements	[ ]	7. Troubles auditifs	[ ]
<i>Demandez : "Avez-vous mal au cœur ou des nausées ? Avez-vous vomi ?". Observez :</i>		<i>Demandez : "Êtes-vous plus sensible aux sons qui vous entourent ? Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? Entendez-vous un son qui vous agace, vous irrite ? Avez-vous l'impression de percevoir (ou entendre) des sons et des bruits qui n'existent pas ?". Observez :</i>	
- Pas de nausée ni vomissement	[ 0 ]	- Aucun	[ 0 ]
- Nausées légères sans vomissement	[ 1 ]	- Très légèrement stridents ou effrayants	[ 1 ]
- Nausées intermittentes sèches (non productives, sans vomir, haut-le-cœur)	[ 4 ]	- Peu stridents ou effrayants	[ 2 ]
- Nausées constantes, sèches et/ou avec vomissements	[ 7 ]	- Modérément stridents ou effrayants	[ 3 ]
2. Tremblements	[ ]	- Hallucinations modérément sévères	[ 4 ]
<i>Bras étendus, doigts écartés. Observez :</i>		- Hallucinations sévères	[ 5 ]
- Pas de tremblement	[ 0 ]	- Hallucinations extrêmement sévères	[ 6 ]
- Non visibles, mais peuvent être perçus/sentis du bout des doigts	[ 1 ]	- Hallucinations continues	[ 7 ]
- Modérés, le patient ayant les bras tendus	[ 4 ]	8. Troubles visuels	[ ]
- Sévères, même même sans les bras tendus	[ 7 ]	<i>Demandez : "La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Est-ce que vous voyez quelque chose qui vous perturbe, qui vous dérange ? Avez-vous l'impression de voir des choses qui n'existent pas réellement autour de vous ?". Observez :</i>	
3. Sueurs paroxystiques	[ ]	- Absents	[ 0 ]
<i>Observez :</i>		- Très légèrement	[ 1 ]
- Pas de sueur visible	[ 0 ]	- Peu sensibles	[ 2 ]
- Sueurs à peine perceptibles, paumes moites	[ 1 ]	- Moyennement sensibles	[ 3 ]
- Gouttes de sueur apparentes sur le front	[ 4 ]	- Hallucinations modérément sévères	[ 4 ]
- Trempé de sueur	[ 7 ]	- Hallucinations sévères	[ 5 ]
4. Anxiété	[ ]	- Hallucinations extrêmement sévères	[ 6 ]
<i>Demandez : "Vous sentez-vous nerveux ?". Observez :</i>		- Hallucinations continues	[ 7 ]
- Pas d'anxiété, détendu	[ 0 ]	9. Céphalées, tête lourde	[ ]
- Légèrement anxieux	[ 1 ]	<i>Demandez : "Avez-vous des sensations étranges à la tête ? Avez-vous l'impression que quelque chose serre votre tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête dans un étau ou que votre tête va éclater ? Avez-vous l'impression d'avoir une bande autour de la tête ?". Observez :</i>	
- Modérément anxieux, sur ses gardes	[ 4 ]	- Absentes	[ 0 ]
- Équivalent à des attaques de panique, comme celles observées dans des délires sévères ou dans des réactions schizophréniques aiguës	[ 7 ]	- Très légères	[ 1 ]
5. Agitation	[ ]	- Légères	[ 2 ]
<i>Observez :</i>		- Modérées	[ 3 ]
- Activité normale	[ 0 ]	- Modérément sévères	[ 4 ]
- Activité normale légèrement accrue	[ 1 ]	- Sévères	[ 5 ]
- Modérément nerveux et agité : ne tient pas en place, impatient	[ 4 ]	- Très sévères	[ 6 ]
- Marche de long en large pendant l'interview, ou s'agite violemment	[ 7 ]	- Extrêmement sévères	[ 7 ]
6. Troubles tactiles	[ ]	10. Orientation et obnubilation	[ ]
<i>Demandez : "Avez-vous des légers fourmillements et démangeaisons, légères sensations de chaleur ou d'engourdissement ou avez-vous l'impression qu'il y a des insectes qui courent sur ou sous votre peau ?". Observez :</i>		<i>Demandez : "Quel jour sommes-nous ? Quelle est la date ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ?".</i>	
- Aucun	[ 0 ]	- Orienté et peut additionner une série de nombres	[ 0 ]
- Très peu de démangeaisons, de fourmillements, sensations de chaleur ou d'engourdissement	[ 1 ]	- Ne peut additionner une série de nombres ou est incertain de la date	[ 1 ]
- Peu de démangeaisons, de fourmillements, sensations de chaleur ou d'engourdissement	[ 2 ]	- Erreur de date de moins de 2 jours	[ 2 ]
- Démangeaisons, fourmillements, sensations de chaleur ou d'engourdissement modérés	[ 3 ]	- Erreur de date de plus de 2 jours	[ 3 ]
- Hallucinations modérément sévères	[ 4 ]	- Désorienté dans l'espace et/ou par rapport aux personnes	[ 4 ]
- Hallucinations sévères	[ 5 ]	TOTAL	[ ]
- Hallucinations extrêmement sévères	[ 6 ]		
- Hallucinations continues	[ 7 ]		

Échelle CIWA-Ar. – *Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol, revised version.*

Score maximum = 67 – Score ≤ 15 : syndrome de sevrage léger – Score de 16 à 20 : syndrome de sevrage modéré – Score > 20 : syndrome de sevrage sévère.

## Annexe 4. Communiqué de presse – SFA – Septembre 2016



Société Française  
d'Alcoologie  
Reconnue d'utilité publique  
(décret du 29 octobre 1998)

Président fondateur  
**Dr Pierre Fouquet\***

### Conseil d'administration

Président  
**Pr Mickaël Naassila**

Vice-présidents  
**Dr Claudine Gillet**  
**Dr Didier Playoust**

Secrétaire général  
**Pr Romain Moirand**  
Secrétaire général adjoint  
**Dr Yannick Le Blévec**

Trésorier  
**Dr Benoît Fleury**  
Trésorier adjoint  
**Pr Maurice Dematteis**

Administrateurs  
**Pr Henri-Jean Aubin**, président  
d'honneur  
**Pr Amine Benyamina**  
**Dr Anne-Marie Brieude**  
**Dr Georges Brousse**  
**Dr Philippe Castera**  
**Mme Micheline Claudon**  
**Pr Olivier Cottencin**  
**Pr Jean-Bernard Daepfen**  
**Dr Corinne Dano**  
**Dr Eric Hispard**  
**Pr Michel Lejoyeux**, président  
d'honneur  
**Pr Gérard Ostermann**  
**Pr François Paille**, président  
d'honneur  
**Dr Cécile Prévost**  
**Dr Isabelle Rocher**  
**Pr Florence Thibaut**

Représentante des mouvements  
d'entraide  
**Mme Agnès Arthus-Bertrand**

Représentants auprès de  
la Fédération Française d'Addictologie  
**Pr Mickaël Naassila**  
**Dr Benoît Fleury**

Secrétariat général  
c/o **Principes Éditions**  
Route de Toulvern  
F-56870 Baden  
Tél. : 06 62 19 72 15  
principes.gdumas@orange.fr

Siège social  
c/o Pr Mickaël Naassila  
Université Picardie Jules Verne – GRAP  
Chemin du Thil  
F-80025 Amiens Cedex 1

Numéro de formateur 11 92 08693 92

Communiqué de presse

Le 19 septembre 2016

### COMMUNIQUE DE PRESSE CONCERNANT LES ETUDES BACLOFENE

Le Baclofène est utilisé depuis plusieurs années, dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) élaborée par l'ANSM, dans le traitement de l'alcoolodépendance. Quatre études ont été présentées lors du Congrès de l'ISBRA – ESBRA à Berlin le 3 septembre 2016 dont les résultats permettent de mieux situer la place de ce médicament dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Trois études ont inclus des patients adultes dépendants de l'alcool et ont étudié l'impact du Baclofène sur l'abstinence selon des critères différents :

L'étude ALPADIR, étude française financée par le laboratoire Ethypharm, a été menée sous la responsabilité du Professeur Michel Reynaud. Elle a inclus 316 patients et a comparé le pourcentage de patients qui sont restés complètement abstinents pendant 20 semaines soit sous Baclofène à la dose maximale de 180 mg/jour, soit sous placebo.

Dans le groupe Baclofène, 11,9 % des patients ont atteint cet objectif contre 10,5 % des patients sous placebo, différence qui n'a pas atteint la significativité.

En ce qui concerne les critères d'évolution de la consommation d'alcool, le Baclofène diminue la consommation moyenne d'alcool consommée par jour et le nombre de jours de forte consommation, mais sans différence statistique significative comparativement au placebo. En revanche, le craving a été significativement moins important dans le groupe Baclofène que dans le groupe placebo. Les résultats ont été similaires, bien que plus marqués chez les patients ayant une consommation d'alcool plus élevée (au moins 6 verres par jour chez les hommes et au moins 4 verres par jour chez les femmes) mais toujours sans atteindre la significativité.

La deuxième étude (déjà publiée\*) est une étude allemande (BACLAD) qui a inclus un petit nombre de patients alcoolodépendants (28 patients dans chacun des deux groupes placebo et Baclofène) et a également évalué, comme l'étude précédente, le pourcentage de patients présentant une abstinence continue pendant les trois mois de l'étude. Les résultats ont montré qu'il y avait statistiquement plus de patients abstinents dans le groupe Baclofène que dans le groupe placebo (68,2 % vs 23,8 %) pendant la phase de traitement à fortes doses, doses qui étaient adaptées en fonction des patients entre 30 et 270 mg par jour. Comme l'étude ALPADIR, cette étude n'a pas montré d'efficacité supérieure chez les patients qui prenaient de fortes doses de Baclofène.

La troisième étude est une étude hollandaise qui a inclus 151 patients alcoolodépendants répartis en trois groupes : un groupe avec de fortes doses de Baclofène (jusqu'à 150 mg par jour), un groupe sous de faibles doses de Baclofène (30 mg par jour) et un groupe placebo. Le critère de jugement principal était cette fois le délai entre le début du traitement et la première rechute. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les trois groupes sur ce critère pendant les trois mois de l'étude. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative sur le craving.

Président fondateur  
**Dr Pierre Fouquet<sup>†</sup>**

#### Conseil d'administration

Président  
**Pr Mickaël Naassila**

Vice-présidents  
**Dr Claudine Gillet**  
**Dr Didier Playoust**

Secrétaire général  
**Pr Romain Moirand**  
Secrétaire général adjoint  
**Dr Yannick Le Blévec**

Trésorier  
**Dr Benoît Fleury**  
Trésorier adjoint  
**Pr Maurice Dematteis**

Administrateurs  
**Pr Henri-Jean Aubin**, président  
d'honneur  
**Pr Amine Benyamina**  
**Dr Anne-Marie Bricude**  
**Dr Georges Brousse**  
**Dr Philippe Castera**  
**Mme Micheline Claudon**  
**Pr Olivier Cottencin**  
**Pr Jean-Bernard Daepfen**  
**Dr Corinne Dano**  
**Dr Eric Hispard**  
**Pr Michel Lejoyeux**, président  
d'honneur  
**Pr Gérard Ostermann**  
**Pr François Paille**, président  
d'honneur  
**Dr Cécile Prévost**  
**Dr Isabelle Rocher**  
**Pr Florence Thibaut**

Représentante des mouvements  
d'entraide

**Mme Agnès Arthus-Bertrand**

Représentants auprès de  
la Fédération Française d'Addictologie  
**Pr Mickaël Naassila**  
**Dr Benoît Fleury**

Secrétariat général  
c/o Princes Editions  
Route de Toulvern  
F-56870 Baden  
Tél. : 06 62 19 72 15  
princeps.gdumas@orange.fr

**Siège social**  
c/o Pr Mickaël Naassila  
Université Picardie Jules Verne – GRAP  
Chemin du Thil  
F-80025 Amiens Cedex 1

Numéro de formateur 11 92 08693 92

La dernière étude est l'étude BACLOVILLE financée à la fois sur des fonds publics et sur des fonds privés et coordonnée par le Professeur JAURY. Cette étude a inclus des patients présentant une consommation excessive d'alcool, avec ou sans dépendance. Le critère principal d'évaluation était l'efficacité du Baclofène comparé au placebo au 12<sup>e</sup> mois de traitement, la dose de Baclofène adaptée à chaque patient pouvant aller jusqu'à 300 mg par jour. Trois cent vingt patients ont été inclus au total. Si l'on considère l'évolution de la consommation d'alcool au 12<sup>e</sup> mois de l'étude, il apparaît que 56,8 % des patients sous Baclofène et 36,5 % des patients sous placebo, différence statistiquement significative, ont réduit leur consommation soit jusqu'à l'abstinence, soit jusqu'à une consommation considérée comme étant à faible risque (inférieure à 40 g chez l'homme et 20 g chez la femme). Nous ne disposons pas, pour cette étude, d'autres données sur l'évolution de la consommation elle-même.

En ce qui concerne les données de sécurité, elles semblent bonnes dans toutes les études où elles sont disponibles, même à fortes doses bien que l'on ne dispose pas des résultats détaillés concernant notamment l'étude BACLOVILLE.

#### Que peut-on dire de ces études ?

Tout d'abord, il faut souligner que les populations étudiées et les méthodologies des différentes études sont très différentes, ce qui peut expliquer certaines discordances dans les résultats. Ainsi, les patients étaient dépendants ou non, sevrés d'alcool avant mise sous baclofène ou non, les consommations d'alcool étaient d'importance variable (allant du simple au double), de même que le soutien psychosocial associé qui, lorsqu'il est intensif (comme dans l'étude hollandaise par exemple), peut rendre moins visible l'effet du médicament, démontrant ainsi l'importance de l'aide psychosociale. Le nombre de patients inclus variait aussi beaucoup. Enfin, les critères de jugement étaient plus ou moins contraignants, allant de l'abstinence continue pendant plusieurs mois à la réduction de consommation.

Les résultats de ces quatre études sont contrastés, certaines étant positives sur le critère principal de jugement, d'autres négatives. Si l'on considère l'aide au maintien de l'abstinence, la seule étude positive est l'étude allemande qui n'a malheureusement pu inclure qu'un faible nombre de patients, ce qui limite les conclusions que l'on peut en tirer. L'étude ALPADIR et l'étude hollandaise sont négatives sur leur critère principal de jugement respectif (abstinence continue et délai de 1<sup>ère</sup> rechute). Sur ce point, l'étude BACLOVILLE est plus difficile à interpréter puisqu'elle a mélangé les patients devenus abstinentes à la fin de l'étude à ceux qui avaient fortement réduit leur consommation. L'impression qui en résulte est que **l'efficacité du Baclofène dans l'aide au maintien de l'abstinence est limitée. Ce médicament semble plus intéressant pour réduire la consommation d'alcool.** C'est d'ailleurs surtout comme cela qu'il est utilisé d'après les données de la RTU. Il restera à préciser si ce phénomène existe aussi bien chez les patients dépendants que chez les patients non dépendants. Comme pour tous les médicaments déjà disponibles, ce phénomène semble plus marqué chez les patients qui consomment le plus d'alcool.

La diminution du craving est un facteur favorable pour la prise en charge globale des patients, mais n'a été retrouvée de façon significative que dans l'étude ALPADIR (non disponible pour BACLOVILLE).

Président fondateur  
**Dr Pierre Fouquet\***

#### Conseil d'administration

Président  
**Pr Mickaël Naassila**

Vice-présidents  
**Dr Claudine Gillet**  
**Dr Didier Playoust**

Secrétaire général  
**Pr Romain Moirand**  
Secrétaire général adjoint  
**Dr Yannick Le Blévec**

Trésorier  
**Dr Benoît Fleury**  
Trésorier adjoint  
**Pr Maurice Dematteis**

Administrateurs  
**Pr Henri-Jean Aubin**, président  
d'honneur  
**Pr Amine Benyamina**  
**Dr Anne-Marie Bricude**  
**Dr Georges Brousse**  
**Dr Philippe Castera**  
**Mme Micheline Claudon**  
**Pr Olivier Cottencin**  
**Pr Jean-Bernard Daepfen**  
**Dr Corinne Dano**  
**Dr Eric Hispard**  
**Pr Michel Lejoyeux**, président  
d'honneur  
**Pr Gérard Ostermann**  
**Pr François Paille**, président  
d'honneur  
**Dr Cécile Prévost**  
**Dr Isabelle Rocher**  
**Pr Florence Thibaut**

Représentante des mouvements  
d'entraide

**Mme Agnès Arthus-Bertrand**

Représentants auprès de  
la Fédération Française d'Addictologie  
**Pr Mickaël Naassila**  
**Dr Benoît Fleury**

Secrétariat général  
c/o Princeps Editions  
Route de Toulvern  
F-56870 Baden  
Tél. : 06 62 19 72 15  
princeps.gdumas@orange.fr

Siège social  
c/o Pr Mickaël Naassila  
Université Picardie Jules Verne – GRAP  
Chemin du Thil  
F-80025 Amiens Cedex 1

Numéro de formateur 11 92 08693 92

Ces résultats préliminaires nécessitent d'attendre que l'on dispose de l'ensemble des résultats de ces études pour porter un jugement plus précis (relativement à la méthodologie et à l'analyse des données) et en particulier savoir s'il existe des profils de patients qui répondraient mieux au Baclofène que d'autres. La population des patients alcoolodépendants n'est en effet pas homogène et l'analyse globale des résultats intégrant des patients ne répondant pas à ce traitement et d'autres y répondant davantage donne une moyenne qui peut être peu ou pas significative, ce qui ne veut pas dire que ce médicament ne peut pas rendre service à des patients dont il faudra préciser les caractéristiques.

Par ailleurs, nous ne disposons actuellement que de traitements médicamenteux dont l'efficacité reste limitée. La mise à disposition d'un nouveau médicament comme le Baclofène est donc de nature à ouvrir le champ des possibilités notamment pour des patients chez qui d'autres médicaments ne seraient pas efficaces ou ne pourraient pas être utilisés pour des raisons de tolérance ou autre.

Enfin, si ces études paraissent relativement rassurantes sur le plan de la sécurité d'emploi, ce qui avait d'ailleurs déjà été souligné par les premiers rapports de pharmacovigilance dont on peut disposer, il faudra là encore attendre l'exploitation plus fine des résultats de façon à apprécier précisément le rapport efficacité/tolérance de ce médicament dans la mesure où, malgré tout, le Baclofène génère beaucoup d'effets secondaires, notamment à fortes doses, bien qu'habituellement peu graves. Ce point essentiel devra être précisé.

On peut d'ailleurs s'interroger au vu des résultats, sur la réalité de la relation entre la dose et l'efficacité du Baclofène. Cette relation n'apparaît finalement pas clairement dans trois des études où elle a été calculée (non disponible pour BACLOVILLE). On peut donc se demander si l'utilisation de fortes voire de très fortes doses est toujours nécessaire, en particulier chez des patients qui seraient davantage répondeurs et pourraient bénéficier de ce type d'approche même à des doses modérées.

Il reste encore beaucoup à faire de façon à avoir une vision précise de la place du Baclofène dans l'arsenal thérapeutique chez les patients alcoolodépendants.



Pr Mickaël Naassila  
Président de la SFA  
03 22 82 76 72  
[mickael.naassila@inserm.fr](mailto:mickael.naassila@inserm.fr)

\* Muller CA, Geisel O, Pelz P, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol-dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 ; 25 : 1167-77.

## Annexe 5. Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation hors AMM du baclofène



Juin 2011

### Point d'information

#### Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance

L'utilisation hors AMM du baclofène (Lioresal® et génériques) dans le traitement de l'alcool-dépendance conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à porter à la connaissance du public les données disponibles relatives à cet usage. En effet, le bénéfice du baclofène dans l'alcool-dépendance n'est pas démontré à ce jour et les données de sécurité d'emploi dans cette indication, où les doses utilisées sont le plus souvent supérieures à celles évaluées et autorisées, sont limitées. Aussi, dans l'attente des résultats d'une étude clinique dont elle soutient la mise en place, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré et l'Afssaps met en garde contre une utilisation du baclofène chez les patients alcool-dépendants.

Le baclofène est un relaxant musculaire d'action centrale, autorisé depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques telles que la sclérose en plaques ou certaines maladies de la moelle épinière.

Dans cette indication, le schéma posologique recommandé chez l'adulte est de débiter par 15 mg par jour de baclofène par voie orale en 2 à 3 prises et d'augmenter progressivement les doses jusqu'à obtention de la dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg par jour. En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes. Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. À l'arrêt du traitement, la dose doit être diminuée progressivement en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal.

L'augmentation des prescriptions de baclofène depuis la médiatisation de son usage hors AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance a conduit l'Afssaps à réunir un groupe d'experts en février 2009 puis en février 2011, afin de faire un état des lieux des données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles.

Ainsi, à l'issue de ces deux réunions d'experts, l'Afssaps souhaite attirer votre attention sur les points suivants :

##### 1. Le bénéfice du baclofène dans l'alcool-dépendance n'est pas démontré à ce jour

L'analogie structurale du baclofène avec l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur dont le rôle serait important dans les addictions, a amené des praticiens à émettre l'hypothèse que le baclofène pourrait être efficace dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Des données issues d'études observationnelles suggèrent un intérêt du baclofène dans la prise en charge médicamenteuse de certains patients dépendants à l'alcool, avec une posologie variable et le plus souvent largement supérieure aux doses habituellement utilisées dans les spasticités. Cependant, la méthodologie de ces études ne permet pas de conclure sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Afssaps -06/06/2011

1/3

Les études cliniques comparatives en double insu *versus* placebo actuellement disponibles sont de courte durée (4 à 12 semaines), avec peu de patients, n'ont évalué qu'une posologie de 30 mg par jour (Addolorato 2002, Addolorato 2007, Garbutt 2010) et ne permettent pas de conclure.

Aussi, il n'est pas possible à ce jour de statuer sur l'efficacité de ce médicament et d'établir des recommandations dans le traitement de l'alcool-dépendance.

## **2. Les données de sécurité d'emploi dans l'alcool-dépendance sont limitées**

A ce jour, les informations disponibles ne permettent pas de rassurer sur le profil de sécurité d'emploi du baclofène chez les patients alcool-dépendants. Il existe peu de données sur la sécurité d'emploi du baclofène à des doses supérieures à celles de l'AMM, en association avec l'alcool ou en association avec un autre médicament chez les patients alcool-dépendants. Les données de pharmacovigilance sont essentiellement françaises et limitées en raison d'une forte sous-notification des effets indésirables survenant dans cette utilisation hors AMM. Aussi, l'[Afssaps](#) a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance en mars 2011 et incite les professionnels de santé et les patients à déclarer, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent, les effets indésirables constatés chez les patients traités par baclofène, particulièrement dans le cadre d'une alcool-dépendance.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la somnolence, l'état confusionnel et les nausées, survenant le plus souvent en début de traitement et disparaissant spontanément ou après diminution des doses.

De plus, les effets indésirables suivants sont spécifiquement prévisibles chez les patients alcool-dépendants : l'abaissement du seuil épileptogène (principalement lié à la concomitance de l'instauration du traitement et de l'arrêt de l'alcool), l'hyponatrémie particulièrement chez le patient cirrhotique, le syndrome sérotoninergique, l'hémorragie digestive, les atteintes hépatiques et le risque de sédation majoré dans le cas d'une prise simultanée d'alcool.

L'Afssaps souhaite rappeler que, conformément au RCP (résumé des caractéristiques du produit) en vigueur, le baclofène doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale ou d'insuffisance respiratoire.

Par ailleurs, la prise concomitante de baclofène avec certains médicaments nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade en raison du risque de majoration des effets indésirables, notamment avec les antihypertenseurs, les antidépresseurs imipraminiques, les déprimeurs du système nerveux central et la lévodopa.

## **3. Il est nécessaire de disposer d'une étude clinique bien conduite**

Compte tenu des incertitudes évoquées plus haut, une étude clinique de qualité scientifique incontestable est nécessaire pour pouvoir évaluer sur le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Aussi, après avoir été sollicitée sur la pertinence d'un protocole d'étude clinique dont le promoteur serait l'AP-HP, l'Afssaps soutient sa réalisation auprès des autorités compétentes afin qu'elle démarre au plus vite. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du baclofène à la posologie de 90 mg/j *versus* placebo dans l'aide au maintien de l'abstinence de patients alcool-dépendants sevrés bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge psycho-sociale.

L'Afssaps rappelle l'existence de médicaments autorisés dans le traitement de l'alcool-dépendance, et met en garde quant à l'utilisation hors AMM du baclofène dans cette indication.

La prescription d'un traitement médicamenteux doit nécessairement s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale de l'alcool-dépendance.

## Références bibliographiques

- Addolorato G *et al.* Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double blind randomized study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-508.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A *et al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915-22.
- Addolorato G, Leggio L, Cardone S *et al.* Role of the GABA-B receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol* 2009; 43: 559-63.
- Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2113-7.
- Ameisen O. Treatment of alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 1519.
- Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Ann Med Psychol* 2010; 168: 159-62.
- Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 19-30.
- Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Alcoologie Addictologie* 2010 ; 32: 119-124.
- Garbutt JC, Flannery B. Baclofen for alcoholism. *Lancet* 2007; 370: 1884-5.
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R *et al.* Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57.
- Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 630-9.
- Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 33-44.
- Leung NY *et al.* Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006 ;18: 77-82.
- Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
- Paille F *et al.* Baclofène et alcool. *Site de la Société Française d'Alcoologie*, Janvier 2011.
- Rolland B, Deheul S, Danel T *et al.* Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène. *Thérapie* 2010; 65: 511-518.
- Alcohol dependence: after the withdrawal phase. Long-term abstinence: better health and psychosocial status. Psychosocial support for a chronic disorder. Some drugs are useful adjuncts to medical support. *Prescrire Int* 2009;18(103): 222-3.

## Annexe 6. Point d'information – juin 2012



Avril 2012  
Mise à jour Juin 2012

### Point d'information

#### Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : actualisation

De nouvelles données relatives à l'utilisation et à la sécurité d'emploi du baclofène (Lioresal et générique) dans le traitement de l'alcool-dépendance conduisent l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à actualiser son point d'information de juin 2011. Si l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance n'est pas encore démontrée à ce jour, de nouvelles données observationnelles montrent des bénéfices cliniques chez certains patients.

Concernant spécifiquement cette utilisation hors du cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les données de pharmacovigilance restent très limitées. Une meilleure connaissance du profil de sécurité d'emploi du baclofène dans ce cadre est absolument nécessaire et justifie de maintenir une surveillance très active de l'Afssaps et des professionnels de santé.

L'Afssaps rappelle que la prise en charge de l'alcool-dépendance implique une approche globale par des médecins expérimentés dans le suivi de ce type de patients dépendants. Le recours au baclofène doit être considéré au cas par cas et avec une adaptation posologique individuelle afin de garantir dans le temps la dose utile pour chaque patient.

Au mois d'avril 2012, l'Afssaps a autorisé le lancement d'un essai clinique contrôlé, chez des patients présentant une consommation d'alcool à haut risque qui seront suivis pendant au minimum un an.

Face à l'enjeu de santé publique que représente la lutte contre l'alcoolisme, l'Agence encourage le développement d'autres études que ce soit de la part d'équipes académiques ou d'industriels afin d'optimiser l'emploi de cette molécule.

**Ce point d'information fera l'objet d'une nouvelle actualisation dans un délai de 6 mois.**

#### Rappel

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) qui sont impliqués, au niveau du système nerveux central, dans le circuit dit de « la récompense ». Des études expérimentales suggèrent que la stimulation de ces neurorécepteurs correspond à un effet anxiolytique, ainsi qu'à un effet sur la dépendance et l'appétence à l'alcool.

Le baclofène a été autorisé en 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques, telles que la sclérose en plaques ou certaines maladies de la moelle épinière.

Dans l'indication de l'AMM, le schéma posologique recommandé chez l'adulte débute à 15 mg par jour de baclofène par voie orale en 2 à 3 prises et augmente progressivement jusqu'à obtention d'une dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg par jour. En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes. Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, la poursuite du traitement doit être reconsidérée.

1/5

À l'arrêt du traitement, la dose doit être diminuée progressivement en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

Dans les publications disponibles relatives à l'alcool-dépendance, la titration est également la règle avec une augmentation très progressive des doses. Les posologies mentionnées dans les études sont variables, allant de 30 à 60 mg ou de 90 à 120 mg par jour selon les essais, certains patients pouvant avoir reçu des doses encore plus élevées.

### 1. Les données sur l'efficacité du baclofène dans l'alcool-dépendance

Les études cliniques comparatives en double insu *versus* placebo actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance<sup>(1, 4, 11)</sup>. Elles ont en effet été menées sur de courtes périodes (4 à 12 semaines) et n'ont concerné que de petits effectifs, traités par des posologies limitées à l'AMM actuelle, soit de 30 à 60 mg/J.

En revanche, une étude observationnelle récente<sup>(18)</sup>, fondée sur la pratique de médecins expérimentés et menée sur une période d'un an, a montré des données d'efficacité (abstinence ou réduction de la consommation compulsive) chez certains patients. Toutefois, ces travaux ne permettent de définir ni la fourchette thérapeutique optimale, ni le schéma d'augmentation et de réduction éventuelle des doses. De plus, le recours à des posologies journalières supérieures à celle de l'AMM a entraîné des effets indésirables chez une majorité de patients.

L'ensemble de ces études ne permet donc pas d'établir des recommandations consensuelles sur l'utilisation du produit dans ce cadre.

**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'alcool-dépendance avec une adaptation posologique individuelle et une surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la survenue des effets indésirables.**

### 2. Les données de sécurité d'emploi du baclofène dans l'alcool-dépendance

Un premier bilan annuel de pharmacovigilance a été établi en mars 2012 sur la base du suivi national renforcé mis en place par l'Afssaps, début 2011<sup>(20)</sup>. Il y est ainsi confirmé que les effets indésirables les plus fréquemment notifiés sont des effets sédatifs (majorés en cas de prise concomitante de psychotropes et/ou d'alcool), des états confusionnels associés ou non à des troubles mnésiques, et des vertiges.

Le baclofène utilisé dans le traitement des addictions a un profil d'effets indésirables typique des médicaments GABAergiques, mais il s'en distingue par : le risque convulsif en cours de traitement, le syndrome des jambes sans repos, les troubles musculaires paradoxaux, l'hypotension artérielle, la dangerosité liée à l'accumulation en cas d'insuffisance rénale et les troubles urinaires.

Les effets indésirables suivants sont survenus et demandent une confirmation ultérieure : aggravation de syndromes extrapyramidaux (diminution de la libération de dopamine au niveau nigro-strié), syndrome dépressif, hépatites, induction d'épisode d'encéphalopathie hépatique, abus, désinhibition/euphorie, syndrome de sevrage (en relation avec une mauvaise observance), complications en lien avec un surdosage volontaire ou involontaire.

La pharmacologie du baclofène laisse également prévoir des effets indésirables qui, à ce jour, n'ont pas été notifiés : syndrome amotivationnel (par *down regulation* dopaminergique), hémorragies digestives gastriques et/ou duodénales (par stimulation de la sécrétion acide), syndrome sérotoninergique dans le cadre du sevrage, abus à des fins dopantes.

L'Afssaps rappelle que le baclofène doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, de troubles rénaux, d'états confusionnels, de troubles psychotiques, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale ou d'insuffisance respiratoire. Par ailleurs, la prise concomitante de baclofène avec certains médicaments nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade en

raison du risque de majoration des effets indésirables, notamment avec les antihypertenseurs, les déprimeurs du système nerveux central et la lévodopa.

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.

Les professionnels de santé sont encouragés à y contribuer en notifiant tout effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent.

[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/\(offset\)/4#paragraphe\\_35658](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/(offset)/4#paragraphe_35658)

De même, la possibilité offerte depuis le mois de juin 2011 aux patients et à leur entourage de faire directement une déclaration constitue une source supplémentaire d'informations.

[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/\(offset\)/4#paragraphe\\_35657](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/(offset)/4#paragraphe_35657)

---

### **Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance du 22 mai 2012**

La commission nationale de pharmacovigilance a considéré que le profil de sécurité du baclofène lors de son utilisation hors-AMM dans l'alcoolodépendance n'était pas évaluable à ce jour au vu du peu de données disponibles (probable très importante sous-notification). Cependant, des signaux potentiellement alarmants provenant des données de toxicovigilance ont été mis en évidence (<http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>). Il s'agit en particulier d'un risque suicidaire qui pourrait être expliqué par un effet pharmacologique dépressogène du produit.

### **3. Nécessité d'inscrire l'utilisation dans une prise en charge globale du patient**

Les difficultés du sevrage alcoolique résident notamment dans les facteurs psycho-sociaux étroitement associés à la dépendance. Les patients doivent donc faire l'objet d'une prise en charge globale et de mesures individualisées. La prescription d'un traitement médicamenteux doit être assurée par un médecin expérimenté dans la prise en charge globale de l'alcoolisme, notamment avec un soutien psychologique régulier. Les patients qui reçoivent du baclofène doivent faire l'objet d'un suivi rapproché et adapté puisqu'il existe une grande variabilité interindividuelle de la dose utile. La survenue d'effets indésirables doit également être recherchée.

**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 soit effectuée par des médecins formés et impliqués dans la prise en charge de l'alcoolodépendance qu'il s'agisse de psychiatres, d'addictologues, d'alcoolologues ou de généralistes, idéalement de manière pluridisciplinaire\*.**

### **4. Mise en place d'essais cliniques**

Au mois d'avril 2012, l'Afssaps a autorisé le démarrage d'un premier essai clinique académique en milieu ambulatoire (BACLOVILLE). Il s'agit d'une étude randomisée, en double insu, dont l'objectif est de montrer, comparativement à un placebo, l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement. Le protocole prévoit l'inclusion de 320 patients par des médecins expérimentés dans la prise en charge des addictions, répartis sur l'ensemble du territoire national. Le traitement débute par 15 mg/J de baclofène, la dose est ensuite augmentée progressivement jusqu'à

---

\* Il convient de rappeler qu'il existe des structures pluridisciplinaires de prise en charge de l'alcoolodépendance. A titre d'exemple, un dispositif d'encadrement animé de façon collégiale par les services d'addictologie et de pharmacovigilance a été créé au CHRU de Lille et permet de mieux sécuriser la prescription et le suivi des patients alcoolodépendants auxquels serait prescrit du baclofène, après échec des thérapeutiques habituelles<sup>(19)</sup>.

l'obtention d'une efficacité et d'une tolérance acceptables. Le protocole peut être consulté au lien suivant : <https://icrepec.ansm.sante.fr/Public/index.php>.

Enfin, l'Afssaps est en contact avec des promoteurs académiques et des firmes pharmaceutiques afin de stimuler la réalisation d'autres essais cliniques nécessaires pour développer les connaissances sur le baclofène dans le cadre du traitement de l'alcool-dépendance.

**Les professionnels de santé sont encouragés à inclure dans des essais cliniques leurs patients alcool-dépendants, en échec des autres mesures de prise en charge, afin d'en faciliter le recrutement et de répondre au plus tôt aux questions posées.**

### Références bibliographiques

1. Addolorato G *et al.* Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double blind randomized study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-508.
2. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A *et al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915-22.
3. Addolorato G, Leggio L, Cardone S *et al.* Role of the GABA-B receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol* 2009; 43: 559-63.
4. Addolorato G et Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2113-7.
5. Ameisen O. Treatment of alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 1519.
6. Ameisen O et de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Ann Med Psychol* 2010; 168: 159-62.
7. Chick J et Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol* 2012; 26: 205-12.
8. Evans SM et Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 19-30.
9. Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcool-dépendance. *Alcoologie Addictologie* 2010 ; 32: 119-124.
10. Garbutt JC et Flannery B. Baclofen for alcoholism. *Lancet* 2007; 370: 1884-5.
11. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R *et al.* Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57.
12. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 630-9.
13. Leggio L, Garbutt JC et Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 33-44.
14. Leung NY, Whyte IM, Isbiter GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006 ;18: 77-82.
15. Liu J et Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
16. Paille F et Malet L. Baclofène et alcool. *Site de la Société Française d'Alcoologie*, Janvier 2011.

4/5

17. Pastor A, Lloyd Jones DM et Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 266-68.
18. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R *et al.* 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 (édition avancée en ligne).
19. Rolland B, Deheul S, Danel T *et al.* Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène. *Thérapie* 2010; 65: 511–518.
20. Villier C, Schir E et Mallaret M. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de pharmacovigilance : année 2011.
21. Alcohol dependence: after the withdrawal phase. Long-term abstinence: better health and psychosocial status. Psychosocial support for a chronic disorder. Some drugs are useful adjuncts to medical support. *Prescrire Int* 2009;18(103): 222-3.

Lire aussi :

- Bilan du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble de mars 2012 (*Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de pharmacovigilance sur l'année 2011*)
- Rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance - Groupe de travail « Médicament » de juin 2012 : 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 (*Rapport fait à la demande de l'ANSM – Juin 2012*)
- Compte rendu de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance du 22 mai 2012 (point sur le suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement du sevrage alcoolique -p 11 à 15-):

## Annexe 7. L'ANSM autorise deux essais cliniques



### Point d'Information

#### Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques

L'efficacité du baclofène (Lioréal et génériques) dans la prise en charge de l'alcool-dépendance n'a pas été démontrée à ce jour même si des données observationnelles ont récemment mis en évidence des bénéfices cliniques chez certains patients. Les données de pharmacovigilance concernant cette utilisation hors du cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont très limitées. C'est pourquoi une meilleure connaissance des profils d'efficacité et de tolérance du baclofène est absolument nécessaire.

La lutte contre l'alcoolisme constitue un enjeu majeur de santé publique, qui amène l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à encourager le développement d'études cliniques de la part d'équipes académiques ou d'industriels dans ce champ. L'ANSM a ainsi autorisé, en avril 2012, le lancement d'un premier essai clinique contrôlé en ville (étude Bacloville), chez des patients présentant une consommation d'alcool à haut risque, suivis sur une durée minimale d'un an. Un deuxième essai contrôlé (étude Alpadir) chez des patients dont le traitement est initié en milieu hospitalier, a été autorisé par l'Agence en octobre 2012.

Ce point d'information a pour objet de présenter ces deux essais qui visent à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool *versus* placebo<sup>1</sup>, à des doses plus élevées que celles autorisées par l'AMM actuelle dans d'autres indications.

##### ▪ Etude BACLOVILLE

Lancée en mai 2012, cette étude a pour promoteur l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP). D'une durée de 18 mois, cette étude multicentrique, randomisée et en double insu, comparative *versus* placebo a pour objectif principal de montrer l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement en milieu ambulatoire.

Au total, 320 consommateurs d'alcool à haut risque, sans forcément être alcool-dépendants, sont inclus dans cet essai. Ils sont suivis par des médecins expérimentés dans la prise en charge des addictions répartis sur l'ensemble du territoire national.

##### ▪ Etude ALPADIR

Cette seconde étude a pour promoteur le laboratoire Ethypharm. Il s'agit là encore d'une étude comparative *versus* placebo, qui prévoit d'inclure 316 sujets dont la moitié (n = 158) recevront du baclofène avec une posologie cible maximum de 180 mg/j. Les recrutements s'effectueront dans une quarantaine de centres d'addictologie hospitaliers et de ville et les patients seront suivis en ambulatoire, après une éventuelle période de sevrage en milieu hospitalier.

Ces deux essais portant sur des effectifs raisonnables (636 patients évalués au total dont 318 recevront du baclofène) et des doses journalières élevées (180 mg/j pour Alpadir et 300 mg/j maximum pour Bacloville) devraient offrir la possibilité d'apprécier les bénéfices du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance et de détecter des risques éventuels.

#### Rappels sur l'utilisation du baclofène

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale, autorisé depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques (sclérose en plaques ou maladies de la moelle épinière), à des doses de 65-70 mg/j par voie orale pouvant

<sup>1</sup> Les hypothèses émises dans ces deux essais sont identiques à savoir l'obtention d'une efficacité de 45 % pour le baclofène *versus* 20 % pour le placebo, au regard des critères d'évaluation de chaque étude.

être portées à 100-120 mg/j lors d'un traitement hospitalier. Des études expérimentales ont d'autre part suggéré que le baclofène, par ses effets neurologiques entraîne un effet anxiolytique mais qu'il aurait également un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool.

Les études cliniques comparatives en double insu *versus* placebo actuellement disponibles<sup>1</sup> n'ont jusqu'à présent pas permis de conclure quant à la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, du fait de l'inclusion de petits effectifs de patients, de courtes durées de traitement (4 à 12 semaines) et de doses limitées (30 à 60 mg/j). Il s'avère donc indispensable de mener de nouvelles études avec des doses et des durées de traitement plus importantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque dans cette indication.

L'ANSM rappelle que le traitement par baclofène dans l'alcool-dépendance ne peut être envisagé qu'au cas par cas, prescrit et surveillé par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcool-dépendance avec une adaptation posologique individuelle et une surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la survenue des effets indésirables.

La Commission nationale de pharmacovigilance a considéré, lors de sa réunion du 22 mai 2012, que le profil de sécurité du baclofène lors de son utilisation hors AMM dans l'alcool-dépendance n'était pas évaluable à ce jour au vu du peu de données disponibles (très importante sous-notification probable dans le cadre d'une prescription hors AMM). Elle note également qu'une augmentation des signaux potentiellement alarmants, en provenance des centres antipoison et/ou de toxicovigilance, a été mise en évidence (<http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>).

En complément de ces rappels de sécurité d'emploi et d'une surveillance très active, l'ANSM rappelle que le lancement des deux essais précités permettra une avancée objective dans l'identification des bénéfices et des risques du baclofène sur une durée (6 mois à 1 an) et des conditions d'utilisation adaptées à la prise en charge de l'alcool-dépendance.

**Lire :**

- Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : Point d'information du 24 avril 2012 (mise à jour de juin 2012)

- Rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance - Groupe de travail « Médicament » de juin 2012 : 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 (*Rapport fait à la demande de l'ANSM – Juin 2012*)

<sup>1</sup> Des études ont, depuis le début des années 2000, tenté de montrer l'intérêt de ce médicament dans le traitement de la dépendance à l'alcool. En parallèle, au cours de ces dix dernières années, les ventes de baclofène (Lioréal 10 mg et ses génériques) sont passées d'un million de boîtes en 2001 à 3 millions de boîtes en 2011, soit un taux de croissance annuel moyen de 9,6 %. Les unités sont principalement délivrées en officines (près de 85 % des ventes sur cette période). Une tendance à la hausse s'observe encore en 2012.

## Annexe 8. L'ANSM maintient les deux essais cliniques en cours

**Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance : l'ANSM maintient les autorisations des deux essais cliniques en cours.**

L'efficacité du baclofène (Lioréal et génériques) dans la prise en charge de l'alcoolodépendance n'a pas été démontrée à ce jour même si des données observationnelles ont récemment mis en évidence des bénéfices cliniques chez certains patients. Les données de pharmacovigilance concernant cette utilisation hors du cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont très limitées. C'est dans ce contexte que deux essais cliniques ont été lancés. Ils ont pour objectif d'acquies une meilleure connaissance des profils d'efficacité et de sécurité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance.

Dans l'attente des résultats de ces essais cliniques et au moment où les données de vente de ce produit montrent une forte progression en 2012 qui ne peut être en lien avec son indication première<sup>1</sup>, l'Agence souhaite rappeler les précautions d'emploi de ce médicament.

Le recours au baclofène ne peut en effet être envisagé qu'au cas par cas, et requiert l'intervention de praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance pour la prescription, l'adaptation posologique individuelle et la surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et des effets indésirables. Ces conditions de sécurité sont garanties par les essais cliniques mis en place. C'est pourquoi, au vu des informations actuelles de sécurité dont elle dispose, l'ANSM maintient ces deux essais cliniques en cours.

La lutte contre l'alcoolisme constitue un enjeu majeur de santé publique, qui amène l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à encourager le développement d'études cliniques dans ce champ de la part d'équipes académiques ou d'industriels.

L'ANSM a ainsi autorisé, en avril 2012, le lancement d'un premier essai clinique contrôlé en ville (étude Bacloville), chez des patients présentant une consommation d'alcool à haut risque, suivis sur une durée minimale d'un an. Un deuxième essai contrôlé (étude Alpadir) chez des patients dont le traitement est initié en milieu hospitalier, a été autorisé par l'Agence en octobre 2012.

Du fait de l'alcoolisme chronique dont elle souffre, la population concernée par ces essais cliniques est sujette à de nombreuses pathologies et à une mortalité naturellement élevée, indépendamment de ces essais et justifiant d'ailleurs leur développement.

Le baclofène, comme tout médicament, s'accompagne d'autre part d'effets indésirables, parfois graves, en particulier aux posologies élevées étudiées dans ces deux essais.

Il faut rappeler que dans le cadre des essais cliniques, la nature et la fréquence des effets indésirables sont systématiquement identifiées et analysées en amont de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles sont ainsi comparées à l'efficacité du médicament, permettant alors d'établir un rapport bénéfice/risque du produit étudié.

Les éléments dont l'ANSM dispose déjà dans le cadre du suivi de ces deux essais cliniques confirment la grande fragilité de la population incluse (du fait de la pathologie sous-jacente et des co-morbidités associées) mais aussi les effets indésirables connus du baclofène et ceux attendus en particulier lorsqu'il est utilisé à des posologies élevées.

Ces éléments ne sont pas de nature, à ce jour, à remettre en cause la sécurité des patients inclus dans ces essais. Il reste indispensable de poursuivre un suivi particulier et rapproché de ces patients que seul offre le cadre très contrôlé de ces deux essais cliniques autorisés.

En conséquence, l'ANSM maintient, à ce jour, les autorisations des deux essais cliniques Bacloville et Alpadir et confirme leur poursuite.

<sup>1</sup> Myorelaxant d'action centrale autorisé dans le traitement des contractures musculaires involontaires d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques.

L'ANSM va d'autre part continuer d'assurer une surveillance attentive et soutenue de ces deux essais cliniques via le dispositif de pharmacovigilance et également des effets indésirables du baclofène utilisé en conditions réelles.

L'ANSM rappelle que ces deux essais permettront une avancée objective dans l'identification des bénéfices et des risques du baclofène sur une durée de 6 mois à 1 an, dans des conditions d'utilisation adaptées à la prise en charge de l'alcool-dépendance.

En parallèle, une demande de recommandations temporaires d'utilisation (RTU), dispositif destiné à encadrer et sécuriser des prescriptions non conformes à l'AMM, est en cours d'instruction à l'ANSM au sujet du baclofène.

### **Rappels sur l'utilisation du baclofène**

Myorelaxant d'action centrale, le baclofène est autorisé depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques (telles que sclérose en plaques ou maladies de la moelle épinière) à des doses de 30 à 75 mg/j pouvant être portées à 100-120 mg/j lors d'un traitement hospitalier.

Des études expérimentales ont suggéré que le baclofène, par ses effets neurologiques, entraîne un effet anxiolytique et aurait un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool.

Les études cliniques comparatives en double insu *versus* placebo disponibles avant la mise en place des deux essais précités ne permettaient pas de conclure sur la sécurité d'emploi ni sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance (inclusion de petits effectifs de patients sur de courtes durées de traitement et des doses limitées).

#### **Lire :**

- Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance : L'ANSM autorise deux essais cliniques : Point d'information du 15 novembre 2012

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Baclofene-et-traitement-de-l-alcool-dependance-l-ANSM-autorise-deux-essais-cliniques-Point-d-information>

- Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : Point d'information du 24 avril 2012 (actualisation des données de juin 2012)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcool-dependance-Point-d-information-actualisation-juin-2012>

## Annexe 9. Première version de la RTU Baclofène – mars 2014

Fiche d'initiation, de suivi du traitement / note d'information destinée au patient / attestation mensuelle de traitement

### FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

#### OU FICHE D'ENTREE DANS LE SUIVI DANS LE CADRE DE LA RTU POUR LES PATIENTS DEJA SOUS TRAITEMENT

<b>Médecin prescripteur :</b> <b>Adresse e-mail :</b> <b>Numéro RPPS :</b>	<b>Initiales patient :</b>  _ _ _ _  -  _ _  (NOM - Prénom) <b>Date de naissance :</b>  _ _ / _ _ / _ _ _ _  JJ MM AAAA <b>Sexe :</b> <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
<b>Date de contact :</b>  _ _ / _ _ / _ _ _ _  JJ MM AAAA	<b>N° de patient :</b>  _ _ _ _ _ _ _ _  (Sera attribué automatiquement par le système lors de la déclaration par le médecin)

#### PATIENT

##### **Initiation de traitement : Objectif du patient :**

Affichage conditionnel si le patient est en initiation de traitement

- Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale
- Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool

##### **Patient déjà en cours de traitement par Baclofène :**

Affichage conditionnel si le patient est déjà en cours de traitement

Date de début du traitement |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Posologie actuelle\* : \_\_\_\_\_ mg / j le patient est-il en phase de :

- plateau  titration

\*Attention : en cas de posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

##### **Le patient répond-il aux critères de la RTU (notamment le respect des critères de prescription et l'absence de contre-indications) ?**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

##### **Le patient a-t-il été informé de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM ?**

- Oui  Non=> Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

##### **Le patient a-t-il reçu la note d'information et a-t-il été informé de l'interdiction de conduire ou d'utiliser des machines en début de traitement ?**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

#### HISTOIRE DE LA DEPENDANCE

##### **Patient ayant déjà fait des tentatives infructueuses de maintien de l'abstinence ou de diminution de la consommation d'alcool avec des autres traitements ayant une AMM pour ces indications :**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

##### **Dépendance :**

- > **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool<sup>(6)</sup>, au cours de la semaine précédant la visite :**

|\_|\_| gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif => 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau ([lien](#))

- > **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente ? (entourer un des nombres ci-dessous)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais							Tout le temps			

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

13/64

## Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ?  Oui  Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Date du dernier bilan : | | | | (JJ/MM/AAAA)

Résultats :	<i>Unité SI</i>	<i>Autre Unité</i>	<i>Valeur</i>
<b>ALAT :</b>	UI/L		
<b>ASAT :</b>	UI/L		
<b>γGT :</b>	UI/L		

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

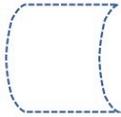
Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.

Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	• 40 %	• Bouteille (0.75 L)	• 24



- Décès : préciser la date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (JJ/MM/AAAA)  
 ↳ Décès suspecté être lié au traitement par Baclofène:  Oui <sup>(1)</sup>  Non  
 Effet indésirable lié au **baclofène** <sup>(1)</sup>  
 Grossesse  
 Autre raison :



(1) Vous avez signalé un évènement indésirable ou un décès susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole ([lien](#)).

### SUIVI DE LA DEPENDANCE

➤ **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool<sup>(6)</sup>, au cours de la semaine précédente:**

\_\_\_\_ gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif ⇒ 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau ([lien](#))

➤ **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente?** (entourer un des nombres ci-dessous)

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<i>Jamais</i>									<i>Tout le temps</i>	

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du medecin lors de la saisie de la CDA

(2) Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.  
 Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

### Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ?  Oui  Non  
 ↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Date du dernier bilan : |\_\_| |\_\_| |\_\_\_\_| (JJ/MM/AAAA)

Résultats : **Unité SI** **Autre Unité** **Valeur**  
**ALAT :** UI/L \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |  
**ASAT :** UI/L \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |  
**γGT :** UI/L \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

**TOLERANCE**

➤ **Depuis la dernière visite, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants?**

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

		Préciser la gravité de cet événement	Suspectez-vous que l'événement soit susceptible d'être dû au baclofène ?
Fracture	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Chute	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Accident de la voie publique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble anxieux sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble dépressif sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Idées suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Tentative de suicide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autres comportements suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Décompensation maniaque	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Coma	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autre évènement indésirable jugé médicalement significatif :  (à compléter)		<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à suspectez-vous que l'un de ces événements soit susceptible d'être dû au baclofène ?

- (3) Vous avez signalé un évènement indésirable susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

Affichage conditionnel si le médecin n'a coché oui à aucun EI et rien noté dans la zone de texte libre

**Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>), à l'aide du formulaire Cerfa disponible en Annexe V du protocole (lien).**

## ANNEXE IV : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription en

### UTILISATION HORS AMM DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

#### LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par baclofène dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur la RTU,
- des informations sur le médicament, les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

#### 1) Informations générales sur la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène

**Le baclofène 10 mg, comprimé** est disponible pour le traitement de la dépendance à l'alcool dans le cadre d'une RTU et plus précisément pour aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou pour réduire la consommation d'alcool. Une RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Ce dispositif permet donc la prescription de ce médicament dans les deux situations suivantes, non autorisées par l'AMM :

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

Lors de la première visite, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du baclofène 10 mg, comprimé dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

Le traitement sera alors prescrit pour une période maximum de un (1) mois. Une attestation de traitement dans le cadre de cette RTU vous sera alors remise par votre médecin avec votre ordonnance.

Une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours pendant la phase de progression posologique afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Vous devrez suivre les indications de votre médecin.

Vous devrez ensuite vous rendre chez votre médecin pour des visites de suivi chaque mois. Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole de suivi élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du

Médicament et des Produits de santé (ANSM). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du baclofène lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés (Novartis et Sanofi) et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront analysées et les résultats seront régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du baclofène.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pouvez user de votre droit de rectification auprès de lui. Vous pouvez également vous opposer à la collecte et au traitement de vos données ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité de votre médecin et non dans le cadre de cette RTU.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par baclofène est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

### **2) Informations sur le baclofène**

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

**Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du baclofène 10 mg, comprimé dans ces indications relatives à l'alcool-dépendance sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.**

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles, concernant votre santé et le traitement et ses effets sur vous seront collectés.

L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

La durée totale de cette RTU est de 3 ans.

Dans le cadre de cette RTU, ce médicament ne doit pas être pris en cas de :

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non-prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- maladie du rein, du cœur ou du poumon sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises d'épilepsie ;
- maladie de Parkinson ;
- maladie du foie sévère ;

- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 80 mg/jour et, à l'hôpital, jusqu'à 120 mg par jour. Dans le cadre de la RTU, la dose pourra progressivement être augmentée et dépasser cette dose autorisée. Un deuxième avis médical par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance est nécessaire à partir d'une dose de 120 mg par jour. Et pour une dose supérieure ou égale à 180 mg par jour (ou supérieure à 120 mg par jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans), un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie sera demandé.

La posologie ne devra jamais excéder 300 mg par jour.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement) ;
- fracture, chute, accident de la voie publique
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Toutefois l'ANSM a estimé au vu des données existantes que les bénéfices pouvaient être présumés supérieurs aux risques pour certains patients dépendants afin de les aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou à réduire leur consommation d'alcool.

### 3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf Annexe V) disponible sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE VI : MODELE D'ATTESTATION MENSUELLE DE TRAITEMENT

**RTU Baclofène**

**Attestation mensuelle de traitement**

A remettre au patient avec l'ordonnance

Madame, Monsieur,

Vous êtes traité(e) dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Baclofène et une note d'information vous a été remise pour cette utilisation hors AMM.

**Posologie indiquée sur l'ordonnance :**

Le traitement (Liorésal ou Baclofène Zentiva) vous a été prescrit à la dose de :

.....

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et de vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez un effet indésirable.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertige, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement),
- fracture, chute, accident de la voie publique,
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- des troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Si vous pensez présenter un de ces effets ou tout autre effet indésirable, merci de le signaler au médecin qui vous suit dans le cadre de cette RTU.

Cachet médecin

Fait à .....

Date :



ANSM

Protocole de Suivi Médicament

64/64

## Annexe 10. Lettre aux professionnels de santé – posologie maximale abaissée à 80 mg/j



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

### Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2017

#### **RTU baclofène : posologie maximale abaissée à 80 mg/j compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose**

*Information destinée aux médecins généralistes, psychiatres, addictologues, CSAPA, pharmaciens hospitaliers et d'officine*

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Novartis Pharma et Sanofi-Aventis France souhaitent vous communiquer une information importante de sécurité concernant le baclofène.

#### Résumé

- La posologie maximale du baclofène, autorisée chez les patients alcoolo-dépendants dans le protocole de la RTU, **est abaissée à 80 mg/j** compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose par rapport aux autres traitements médicamenteux autorisés.
- Du fait du risque de syndrome de sevrage au baclofène, le traitement **ne doit pas être interrompu brutalement**. Par conséquent, les patients en cours de traitement recevant des doses supérieures à 80 mg/j doivent impérativement :
  - être revus par leur médecin afin d'initier une **réduction progressive** de la posologie par paliers (exemple : 10 ou 15 mg tous les 2 jours) ;
  - être **suivis de façon rapprochée**, au moins mensuellement, jusqu'à stabilisation de la posologie.

#### Informations complémentaires

Le baclofène 10 mg, comprimé sécable, est disponible chez les patients alcoolo-dépendants dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM) (lire le protocole de la RTU sur le site internet de l'ANSM).

Suite aux résultats de l'étude épidémiologique sur les usages et la sécurité du baclofène réalisée par la CNAMTS, en collaboration avec l'Inserm et l'ANSM, la posologie maximale du baclofène, initialement fixée à 300 mg/j dans le protocole de la RTU, est abaissée à 80 mg/j. Cette modification a été faite compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose, par rapport aux autres traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool. En effet, selon les résultats de l'étude, le risque d'intoxication, d'épilepsie et de mort inexpliquée s'accroît avec la dose de baclofène reçue.

#### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Page 1 sur 2

**Information médicale**

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés :

Dénomination	Exploitants de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Liorésal 10 mg, comprimé sécable	NOVARTIS PHARMA S.A.S 01.55.47.66.00
Baclofène Zentiva 10 mg, comprimé sécable	SANOFI-AVENTIS FRANCE  Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000 DOM-TOM 0 800 626 626 www.sanofi.fr www.zentiva.fr

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

## Annexe 11. Exemple de décharge fournie par le collectif Baclohelp aux patients dans l'objectif de « passer outre » la limitation de posologie à 80 mg/j

(NB : la validité juridique de cette décharge n'est pas jugée favorable par l'auteur de ce travail)

Je, \_\_\_\_\_, soussigné, certifie :

- Avoir pris l'initiative de solliciter moi-même le Dr \_\_\_\_\_ pour pouvoir bénéficier d'un traitement par le baclofène à dose efficace pour ma dépendance à l'alcool.

- Avoir été informé de toutes les contre-indications du baclofène et des précautions d'emploi lors de la prise d'un traitement par le baclofène, en particulier :

- Un traitement par le baclofène ne doit jamais être interrompu brutalement. Son interruption brutale peut avoir pour conséquence de déclencher des confusions mentales, des délires, des hallucinations, des dyskinesies et des crises d'épilepsie.
- Le traitement par le baclofène doit être très prudent chez les personnes qui souffrent d'une maladie rénale, d'une maladie urinaire, d'une maladie hépatique, d'une maladie respiratoire, d'une maladie cardio-vasculaire, d'un ulcère gastrique ou duodénal, d'une maladie neurologique ou d'une maladie psychiatrique ou d'épilepsie.
- En cas de traitement pour l'hypertension artérielle, le baclofène peut potentialiser les effets de ce traitement, je devrais donc surveiller ma pression artérielle, et éventuellement adapter mon traitement.
- Je dois être prudent si je prends un ou plusieurs des traitements suivants: antidépresseur, traitement dit de substitution (méthadone ou buprénorphine), anxiolytique, hypnotique, neuroleptique, antihistaminique, antiparkinsonien.

- Avoir été informé des événements indésirables susceptibles d'être associés à la prise d'un traitement par le baclofène, en particulier :

- la fatigue, la somnolence, les troubles du sommeil, les vertiges sont des effets indésirables fréquents,
- le baclofène peut favoriser les crises d'épilepsie chez les épileptiques, aggraver les troubles urinaires, modifier l'humeur notamment chez les bipolaires, provoquer des attaques de sommeil dangereuses en cas de conduite et aggraver les spasmes neuro-musculaires chez les personnes qui souffrent de troubles neurologiques.
- de façon plus rare, le baclofène peut être responsable de : confusion mentale, troubles respiratoires, hypotonie musculaire, dépression nerveuse, maux de tête, acouphènes, paresthésies, insomnies, tremblements, difficultés pour parler, troubles de la vue, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, anorexie, sécheresse buccale, trouble du goût, troubles sexuels, hypotension, ralentissement du cœur, sueurs, éruption cutanée, états hypomaniaques ou exceptionnellement décompensation maniaque.

Je sais de plus, que l'alcool majore les effets indésirables du baclofène et m'engage à limiter autant que possible ma consommation d'alcool.

- Avoir été informé de l'éventualité d'une prescription de fortes doses de baclofène : les doses seront progressivement augmentées jusqu'à une dose pouvant atteindre ou dépasser 300 milligrammes par jour, mais sans généralement atteindre cette dose car la dose sera adaptée en fonction de mon état clinique et des résultats du traitement.

- Avoir été informé des résultats de l'étude CNAMTS/INSERM de juin 2017 qui a conduit l'ANSM à restreindre la dose maximale autorisée dans le cadre de la RTU du baclofène pour l'alcoolodépendance à 80mg/j.

Je sais que cette étude conclut à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM (Aotal, Révia, Nalmefène). Malgré cela, je souhaite pouvoir bénéficier d'un traitement par baclofène à la dose qui sera efficace pour moi.

- Avoir été informé que ce traitement se situait hors de l'indication habituelle du baclofène pour des doses supérieures à 80mg/j (c'est-à-dire hors Autorisation de Mise sur le Marché, ou hors AMM), et hors RTU.

- Autoriser mon médecin à me poser des questions sur mon état de santé, mon environnement social, familial et professionnel, ainsi que sur l'histoire de mes problèmes avec l'alcool. Et lui avoir répondu en toute sincérité concernant notamment les maladies pour lesquelles le baclofène est contre indiqué ou réclame de la prudence.

- M'engager à ne pas poursuivre le Dr \_\_\_\_\_ en justice au cas où des incidents ou accidents surviendraient dans mon existence, potentiellement imputables au baclofène.

- M'engager à ne pas poursuivre la pharmacie \_\_\_\_\_ en justice au cas où des incidents ou accidents surviendraient dans mon existence, potentiellement imputables au baclofène.

.

Fait en triple exemplaire (médecin, pharmacien, patient)

A

Le

Signature (Précédée de la mention lu et approuvé)



## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Changement de paradigme de la prise en charge de l'alcool-dépendance (de l'abstinence à la réduction des risques) : étude de l'évolution des pratiques et place du pharmacien face au cas particulier de la délivrance de baclofène**

---

Deuxième cause de mortalité évitable après le tabac et responsable de plus de 49 000 morts par an, la consommation d'alcool bénéficie en France d'une image encore relativement « positive » : seuls 11 % des Français considèrent que l'alcool est dangereux dès le premier verre. La France est effectivement – selon l'OCDE – l'un des pays les plus consommateurs d'alcool au monde. Selon l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), en 2014, 10 % de la population adulte française boit quotidiennement et environ deux millions de français auraient un problème d'alcool-dépendance.

Pour autant associé à une image conviviale et partie intégrante de la culture alimentaire et festive française, l'alcool est un problème majeur de santé publique. L'utilisation relativement récente du baclofène – un myorelaxant d'action centrale – dans la prise en charge de l'alcool-dépendance est le résultat d'un détournement initial de son indication, suivi d'une prise en compte par la communauté médicale et scientifique ayant conduit à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) en cours. Son inclusion dans l'arsenal thérapeutique est actuellement en cours d'évaluation mais semble s'intégrer dans un récent courant de pensée du champ de l'addictologie : la réduction des risques, permettant le contrôle de la consommation plutôt que l'abstinence. La hausse du risque d'hospitalisation et de décès observée à forte dose a récemment entraîné la limite de délivrance à 80 mg/jour, entraînant un risque de sevrage important pour les patients. Quelles sont alors la place et les responsabilités du pharmacien d'officine face à cette délivrance de baclofène dans ou hors du cadre de la RTU ?

---

Mots-clés : baclofène, alcool-dépendance, addiction, alcool, pharmacien

### **From promoting abstinence to controlling use and reducing harm, how the paradigm shift in treating alcohol use disorder impacts pharmacists' practices and baclofen's delivery.**

---

In France alcoholism is the second leading cause of preventable death, after smoking, and kills over 49 000 individuals per year. However, alcohol has a positive festive image, and only 11 % of the French population thinks it is dangerous from the very first drink. The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), lists France as one of the countries with the highest alcohol consumption in the world. According to the OFDT (the French monitoring center for drugs and drug addiction), 10 % of the French adult population drinks alcohol daily, and about two million French people are struggling with alcohol addiction in 2014. Even though it is part of the French culture and associated with celebration, alcohol is a major public health issue.

In recent years, some in the medical community have successfully tested baclofen – a spasticity medication normally used as a muscle relaxant – to treat alcohol addiction, leading to an official 3 year temporary recommendation for use in France (called RTU). Its recognition as an efficient treatment for alcohol use disorder is on-going and is part of a larger shift in addiction studies : a focus on harm reduction, rather than total abstinence. However an increase in hospitalization and death rate caused by high dosage of the drug recently led to authorities limiting prescriptions to a maximum of 80 mg per day. This limitation puts some patients at risk of experiencing withdrawal symptoms. In that context, what can and should a pharmacist do?

---

Keywords : baclofen, alcohol use disorder, addiction, alcohol, pharmacist

