

## ALCOOLO-DÉPENDANCE: NOUVELLES MISES EN GARDE QUANT AU BACLOFÈNE



**JEAN-YVES NAU**  
[jeanyves.nau@gmail.com](mailto:jeanyves.nau@gmail.com)

Les prescriptions médicales, dans de très larges proportions, au baclofène (médicament initialement utilisé comme myorelaxant) dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool semblent être un phénomène spécifiquement français. C'est aussi un sujet qui, depuis plusieurs années, alimente une série de polémiques relatives à l'efficacité et à l'innocuité de ce médicament prescrit dans cette indication; des polémiques qui tiennent pour partie aux difficultés récurrentes rencontrées par l'Agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) pour gérer au mieux une situation chaotique, souvent irrationnelle et, de ce fait, passionnelle.

Une solution semblait avoir été trouvée, en mars 2014, via l'octroi, par l'ANSM, d'une «recommandation temporaire d'utilisation» (RTU); une procédure originale renouvelée en mars dernier avec un nouveau protocole de traitement et de suivi des patients, l'objectif demeurant de sécuriser l'utilisation du baclofène dans cette indication. Or l'ANSM vient, toujours dans le cadre de cette RTU, de réviser à la baisse la dose maximale autorisée de baclofène. «A compter du 24 juillet 2017, la RTU ne permet plus de prescrire du baclo-

fène à des posologies supérieures à 80 mg/jour» vient de faire savoir l'Agence.<sup>1</sup>

Cette décision fait suite aux résultats d'une étude conduite notamment par la Caisse nationale de l'assurance-maladie des travailleurs salariés (Cnamts), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Cette «étude en vie réelle» visait à documenter les usages du baclofène, à évaluer le maintien du traitement dans la durée et sa sécurité, notamment lorsqu'il est donné à fortes doses. Le baclofène a notamment été comparé avec les traitements de la dépendance à l'alcool ayant une autorisation officielle de mise sur le marché (acamprosate, naltrexone, nalméfène, disulfiram).

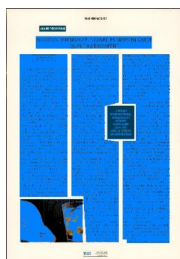
«Cette étude met en évidence une utilisation importante du baclofène en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché, principalement dans le traitement de la maladie alcoolique qui fait l'objet d'une RTU, souligne l'ANSM. Elle montre également que l'utilisation du baclofène à haute dose est associée à un risque accru d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool.»

**LE RISQUE  
D'INTOXICATION,  
D'ÉPILEPSIE ET  
DE MORT  
INEXPLIQUÉE  
S'ACCROÎT  
AVEC LA DOSE DE  
BACLOFÈNE REÇUE**

Plus précisément, entre 2009 et 2015, sur l'ensemble des personnes ayant débuté un traitement par baclofène, plus des deux tiers (soit 213 000 patients) ont utilisé ce médicament dans une autre indication que celle de l'AMM, (principalement dans le traitement de la dépendance à l'alcool). Chez ces patients, ceux recevant des doses quotidiennes élevées (au-dessus de 75 mg) sont minoritaires – pour autant leur part a augmenté entre 2009 et 2015 passant de 3% en 2013 à 9% en 2015. Et un peu plus de 1% ont reçu des doses de baclofène supérieures à 180 mg par jour.

Ils sont toutefois peu nombreux, selon cette étude, à poursuivre leur traitement dans la durée. «Au cours des six premiers mois d'utilisation, seuls 10% des patients l'ont pris sans l'interrompre, résument les auteurs de ce travail. In fine, comme pour les médicaments indiqués dans la dépendance à l'alcool, plus de 4 patients sur 5 débutant un traitement avec le baclofène l'arrêtent définitivement au cours des six premiers mois d'utilisation.»

Qu'en était-il, en pratique, de la sécurité du baclofène prescrit dans le cadre de la maladie alcoolique comparée à celle des médicaments autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool? Les résultats montrent que «l'utilisation du baclofène 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». En revanche, pour les doses faibles et modérées (inférieures à 75 mg/jour), le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté par rapport aux traitements de l'alcoolo-dépendance (de 9% aux doses inférieures à 30 mg/jour et de 12% aux doses



entre 30 et 75 mg/jour) et le risque de décès n'est pas augmenté.

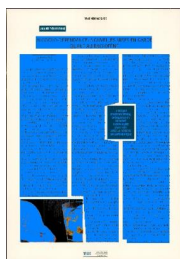
Pour des doses comprises entre 75 mg/jour et 180 mg/jour, le risque d'hospitalisation est modérément augmenté (de 15%) par rapport aux traitements de la dépendance à l'alcool - le risque de décès est toutefois multiplié par 1,5. Et au-delà de 180 mg/jour (analyse portant sur des effectifs limités), la hausse du risque d'hospitalisation et surtout de décès des patients traités par baclofène par rapport aux traitements de la dépendance à l'alcool apparaît 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 inexpliquée (selon les certificats de décès), s'accroît avec la dose de baclofène reçue.

Au vu de ces éléments chiffrés, la direction de l'ANSM a donc tranché. Pour «sécuriser l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants», et «à compter du 24 juillet 2017», la RTU ne permet plus de prescrire du baclofène à des posologies supérieures à 80 mg/jour (contre 300 mg/jour auparavant). Un courrier a été adressé aux professionnels de santé français afin de les informer de cette nouvelle mesure et des précautions particulières à prendre autour de cette prescription. «L'ANSM demande que les patients en cours de traitement qui recevraient 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».

Loin de faire l'unanimité chez les pro-

fessionnels, cette décision a aussitôt été publiquement dénoncée (et vivement contestée) par un groupe de psychiatres et addictologues, devenus au fil du temps spécialistes de la prescription de cette spécialité pharmaceutique hors du commun. Ils reprochent notamment à ce travail pharmaco-épidémiologique d'avoir été réalisé essentiellement avant la mise en place de la RTU et de ne se baser que sur des données statistiques de remboursement. Et, fait inédit, les deux principales associations de patients et proches concernés («Aubes» et «Baclofène») ont été jusqu'à proposer une «décharge» protégeant les médecins prescripteurs qui ne respecteraient pas les nouvelles règles. Un document sans réelle valeur juridique mais doté d'un certain poids symbolique.

A l'heure où nous écrivons ces lignes, la situation française apparaît assez confuse. Les praticiens intéressés pourront, pour s'éclairer, prendre connaissance de l'analyse, distante et documentée, du Pr Nicolas Authier (Service de pharmacologie médicale, Inserm, CHU de Clermont-Ferrand). Au terme de son analyse, le Pr Authier préconise la poursuite de «discussions saines et apaisées entre les spécialistes de l'addiction à l'alcool, de l'évaluation du bénéfice/risque et l'ANSM». Il formule aussi une série de propositions concrètes. Comme, par exemple, une diminution lente de la posologie des patients traités avec plus de 80 mg/jour sans donner de vitesse de décroissance minimale. Ainsi, dans les prochaines semaines, que l'ouverture «d'une discussion scientifique, trans-



parente, sur les données internationales du baclofène dans l'alcool-dépendance qui permettra de confronter les risques identifiés au réel bénéfice populationnel de ce traitement.»

Et le Pr Authier, sagement, de conclure: «Au-delà du débat sur les posologies, la prise en charge des patients en difficulté avec l'alcool gagnera sûrement à plus de modération, à des échanges plus scientifiques et à une confiance mutuelle restaurée entre les autorités sanitaires et les professionnels de santé».

1 «Réduction de la dose maximale de baclofène à 80mg par jour dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) - Communiqué» ANSM, 25 juillet 2017.