

Baclofène : assez tergiversé !

Les adhérents de la Fédération, professionnels et établissements de soins en addictologie, sont de plus en plus souvent sollicités par des patients en vue de leur prescrire du Baclofène pour traiter leur alcoolo-dépendance. Plus généralement, ces prescriptions se développent hors AMM dans notre pays, dans une certaine clandestinité mais avec le soutien d'associations de patients ou de familles, de multiples sites et forums et de certains spécialistes renommés.

Le médicament étant ancien et « générique » les industriels n'ont pas mené d'études complémentaires en vue d'une demande de modification de l'AMM. En revanche deux études sont en cours dans le cadre du PHRC qui contribueront à y voir plus clair sur son intérêt réel.

D'ores et déjà, la SFA dans son travail de synthèse (« Baclofène et alcool », 15/06/2011) conclut à l'existence de « données tant scientifiques, publiées dans la littérature internationale, que provenant de l'expérience clinique faisant évoquer un effet positif de cette molécule sur la rechute chez les patients alcoolo-dépendants après sevrage. »

Compte tenu de l'impact majeur sur la santé publique des addictions en général et de la dépendance à l'alcool en particulier, compte tenu de la gravité des dommages occasionnés par cette addiction sur les patients et leur entourage, compte tenu également de l'efficacité limitée des médicaments actuellement disponibles dans cette indication (prévention de la rechute), compte tenu à l'inverse de la fréquence des prescriptions de benzodiazépines et de méprobamate au long cours chez ces patients (également hors AMM et avec un risque de dépendance secondaire et de poly-intoxication), il nous semble nécessaire d'accepter l'utilisation de cette thérapeutique chez les patients qui en font la demande après l'échec des approches usuelles et avec des protocoles dérogoires (avis spécialisé, rédaction de protocoles conjoints de soins).

Dans l'attente de l'éventuelle révision de l'AMM que nous appelons de nos vœux, si les résultats des études en cours s'avèrent probants, cela permettrait aussi de faire sortir de l'ombre ces prescriptions « anticipées », d'en capitaliser les retours cliniques dans « la vraie vie » et d'informer les prescripteurs sur les données d'efficacité, de tolérance et de sécurité de ce médicament, avec son intérêt et ses limites, en sortant du débat manichéen placebo/panacée.

Cela pourrait également contribuer à mettre fin au conflit naissant entre autorités de santé, professionnels et associations de patients : celles-ci semblent voir dans la réticence des institutionnels et des professionnels à utiliser ce médicament des signes d'indifférence à leur détresse ou d'arrogance professionnelle, autant de facteurs négatifs pour une réelle démocratie sanitaire et pour l'établissement de l'alliance thérapeutique, base du soin en addictologie. De même, la réticence de certains professionnels à prescrire du Baclofène s'appuie, au-delà des problèmes réglementaires, sur la crainte de renforcer chez les patients l'illusion d'un traitement magique qui pourrait les éloigner d'une démarche globale de soins notamment au plan psychologique. Là-aussi, l'expérience professionnelle en addictologie, à propos par exemple des traitements de substitution, nous a appris que loin de freiner ni d'exclure l'accès aux psychothérapies, la prescription de médicaments adaptés, en accord avec les patients ou à leur demande, facilitait plutôt l'engagement dans un processus global de soins.

Il est donc urgent de trouver une issue à cette situation bloquée depuis 6 ans et c'est possible. Rappelons à titre d'exemple que, sans attendre une AMM, les Recommandations pour la pratique clinique 2010 de la HAS sur la prise en charge des consommateurs de cocaïne précisent les conditions d'utilisation de différentes molécules sans AMM dans cette indication (N-acétylcystéine, Topiramate et Disulfirame) et mentionnent les essais en cours avec le Modafinil. Ce qui a pu être fait au sujet de la cocaïne doit pouvoir l'être avec l'alcool.

Plus globalement il apparaît que la question des addictions suscite un intérêt limité chez les industriels et que de nombreuses molécules intéressantes ne sont pas développées dans ces indications ni mises sur le marché. Cela devrait amener la puissance publique à promouvoir une politique beaucoup plus volontariste dans ce domaine, face à des problématiques majeures mais dont on voit qu'elles restent encore bien marginales et secondaires aux yeux de la Médecine académique et des décideurs en santé publique.

Pour quelles autres pathologies en effet pourrait-on imaginer que des médicaments prometteurs resteraient aussi durablement non étudiés ni mis à la disposition des malades quand ils existent déjà et que ceux-ci les réclament ? Ces retards sont aussi une illustration de la stigmatisation persistante qui marque ces pathologies et ces patients.

Assez tergiversé !

Dr Jean Michel DELILE, Psychiatre, Vice-Président de la Fédération Addiction
Pour le Conseil d'Administration de la Fédération Addiction

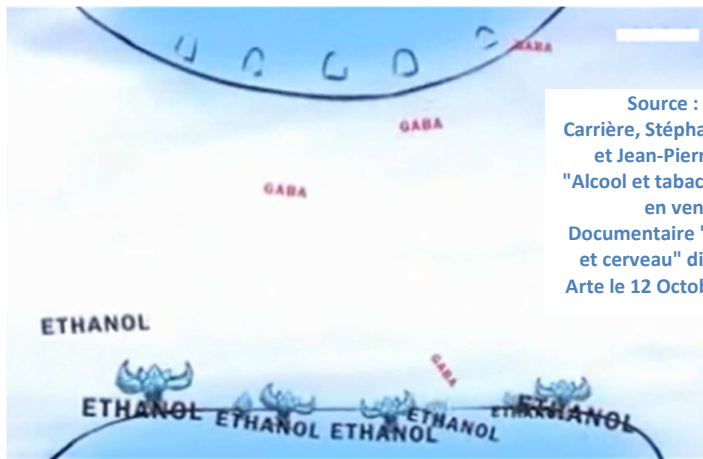
Alcool et Cerveau

Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques contenus dans les neurones, dont la libération module les échanges chimiques entre les synapses.

Le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau est la molécule GABA (acide gamma-amino butyrique), et va se fixer sur certains récepteurs (GABA-A et GABA-B) d'un autre neurone au niveau de la synapse. Ce faisant, la molécule va réduire fortement l'activité nerveuse du second neurone. Elle constitue un frein à l'excitation neuronale, et est libérée principalement lorsque cette excitation devient trop importante ; la molécule GABA permet notamment de modérer et de limiter les effets de la peur, de l'anxiété, et intervient dans les processus de mémorisation et le sommeil.

Les récepteurs de la molécule GABA sont de deux types :

- Le récepteur de type A ouvre un canal de diffusion des molécules au système nerveux. Il transmet les éléments chimiques indiquant un message nerveux au système central, et présente une affinité chimique avec les particules d'**éthanol qui en sont agonistes**. Lorsque celles-ci arrivent au cerveau, elles augmentent les capacités d'absorption du récepteur GABA-A, qui va donc transmettre plus d'informations pour la même quantité de molécules GABA réceptionnée.



Source : Christine Carrière, Stéphane Horel et Jean-Pierre Lantin, "Alcool et tabac, poisons en vente libre". Documentaire "Drogues et cerveau" diffusé par Arte le 12 Octobre 2005.

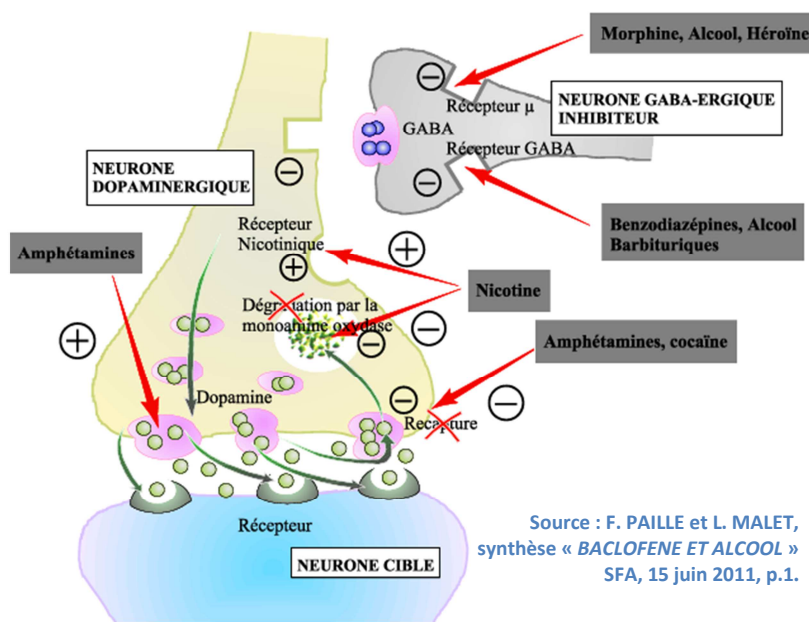
⇒ **NOTA BENE:**

L'apport chronique d'éthanol au cerveau peut aller jusqu'à modifier l'isoforme du récepteur, et la rigidité de la membrane synaptique qui va perdre en affinité avec ces particules. Il faudra en absorber plus pour avoir le même résultat, créant un **effet de tolérance à l'alcool**.

La plupart des médicaments psychotropes prescrits dans la dépendance à l'alcool agissent sur ce récepteur, parant les effets de l'alcool sur le canal post-synaptique. C'est le cas des benzodiazépines anxiolytiques (tel le Diazépam).

- Le récepteur de type B semble avoir un rôle différent ; il contribuerait à augmenter le potentiel d'excitabilité du neurone. Ce fonctionnement du GABA-B est plus lent que celui du GABA-A, et il est aussi moins connu même si certains traitements spasmolytiques ciblant ce récepteur ont déjà été mis à jour. On estime aussi que le GABA-B pourrait être la cible de traitements anxiolytiques, et addictolytiques (la dysfonction du GABA-B jouant un rôle clé dans les comorbidités anxieuses, l'allongement du syndrome de sevrage et les processus de rechute). Mais la preuve scientifique n'en est à ce jour pas faite.

Il est bien sûr entendu que l'alcool a une action sur plusieurs neurotransmetteurs dont les systèmes dopaminergique et GABAergique. Nous avons privilégié pour ce supplément technique l'impact de l'éthanol sur le fonctionnement GABAergique car c'est sur lui qu'agit également le Baclofène.



Source : F. PAILLE et L. MALET, synthèse « **BACLOFENE ET ALCOOL** » SFA, 15 juin 2011, p.1.

Qu'est-ce que le BACLOFENE ?

Le Baclofène est un médicament de relaxation musculaire commercialisé sous le nom de Lioréal® (et génériques) agissant sur le système nerveux central.

Statut administratif :

Nom commercial	Lioréal® Baclofène Winthrop® qui s'appelle Baclofène Zentiva depuis juin 2011.
DCI	Baclofène
Classe pharmacologique	Antispastique Myorelaxant à action centrale : Code ATC M03BX01
Procédure enregistrement	Nationale
Date d'utilisation France	1974 (1999 pour le générique)
Titulaire d'AMM	Novartis Sanofi
Conditions de prescription et de délivrance	Liste 1. Remboursé à 35%

⇒ Indications :

Il est prescrit et autorisé depuis 1974 dans les cas de pathologies générant des contractions musculaires d'origine cérébrale, comme la sclérose en plaques (SEP) ou les maladies de la moëlle épinière. Il possède également une action antinociceptive (contre la sensation de douleur). Enfin, certaines études témoignent d'un effet anxiolytique du médicament.

⇒ AMM

Son Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM) a été délivrée par l'AFSSAPS (Autorité Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en 1974 pour la prescription et dans les conditions suivantes :

- Traitement des contractures musculaires de la SEP,
- Traitement des affections musculaires et autres affections médullaires d'origine cérébrale,
- Dans la limite d'une posologie maximale de 75 mg/jr en ville et de 100 mg/jr en milieu hospitalier.

⇒ Traitement :

L'initiation et la fin d'un traitement par Baclofène doivent être supervisées et progressives, avec une augmentation et une diminution des posologies sur plusieurs jours, pour éviter les effets secondaires. Une interruption subite du traitement comporte des risques importants de symptômes de sevrage (hallucinations auditives et visuelles, épilepsie, troubles de l'humeur, du sommeil et amnésiques, anxiété, tachycardie).

⇒ Contre-indications :

Il est principalement contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement (la molécule passant dans le lait) et réclame une prudence plus particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale (la molécule étant éliminée à 85% intacte par les reins).

⇒ Effets secondaires :

Le Baclofène présente plusieurs effets secondaires dont certaines affections gastriques et du système nerveux central (sédation, somnolence, asthénies) sont classées comme très fréquentes (1 patient sur 10). Ses effets indésirables sont principalement :

- le risque convulsif en cours de traitement
- Le syndrome des jambes sans repos
- les troubles musculaires paradoxaux
- les troubles cardiovasculaires.

Le Baclofène et l'Alcool

⇒ Aspect technique :

Le médicament Baclofène agit sur le système nerveux central au niveau des synapses en tant qu'agoniste du récepteur GABA-B (l'alcool étant agoniste du récepteur GABA-A). En tant que tel, un certain nombre d'effets sur les personnes présentant une problématique d'alco

olo-dépendance ont été observés par des médecins, la littérature internationale et plusieurs études scientifiques mais n'ont pas été pour l'instant validés par les autorités sanitaires françaises. Ses effets sur le cerveau concernerait les phases pré et post-synaptiques : il permettrait une diminution de la dopamine diffusée par les synapses et en aval de la synapse, en renforçant le bon fonctionnement du GABA-B dans son rôle de modulation de l'excitabilité neuronale, permettant une meilleure fluidité de la membrane même après sa rigidification due au sevrage.

⇒ Historique des essais cliniques, tests et cas :

Les effets du Baclofène sur l'addiction à l'alcool ont été entérinés chez le rat dès la fin des années 1990¹.

Sa première utilisation chez des patients alcoolo-dépendants date de 1993 par Krupitsky (Drug Alcohol Depend, 1993), qui a observé une baisse plus significative des symptômes de dépression et d'anxiété suite au sevrage avec le médicament qu'avec le placebo.

Les premiers essais cliniques dans le traitement des addictions ont été réalisés par l'équipe italienne du Dr Giovanni Addolorato dans les années 2000, suggérant que le Baclofène à la dose maximale de son AMM française (75mg/jr) aide à la disparition du syndrome de sevrage (2002²) et a une même efficacité que le Diazépam sur le traitement de l'alcoolo-dépendance (2007³).

Barbara Flannery et son équipe américaine ont également mené une étude similaire (2004, 30mg/jr avec un soutien motivationnel⁴) qui conclut au même résultat, présentant aussi une réduction significative et durable de la consommation chez les patients non abstinents.

Enfin, 3 cas empiriques d'essai sur un patient unique à chaque fois, ont donné des résultats similaires. (Plusieurs études menées entre 2006 et 2009 par l'équipe d'Addolorato et celle de Garbutt⁵ n'ont pas démontré de résultats significatifs).

¹ Voir F. PAILLE et L. MALET, synthèse *BACLOFENE ET ALCOOL*, SFA, 15 juin 2011, pp. 4-5, 8-10.

² Addolorato G et al. *Rapid Suppression of Alcohol Withdrawal Syndrome by Baclofen*. Am J Med 2002.

³ Addolorato G et al. *Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam*. in Am J Med 2006 ; 119, pp. 276.e13-276.e18.

⁴ Flannery B et al. *Baclofen for Alcohol Dependence: A Preliminary Open-Label Study*. in Alcohol Clin Exp Res 2004 ; 28, pp.1517-1523.

⁵ Addolorato G et al. *Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized study*. in Alcohol Alcohol 2002 ; 37, pp. 504-508. et 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 2010; 34, pp. 1-9.

Le « Craving » lié à l'alcool :

Le mot Craving vient identifier l'envie compulsive et pulsionnelle de consommer l'objet de l'addiction. En l'occurrence, dans le cas de l'alcoolo-dépendance, il peut se définir physiologiquement et a été repéré en neurosciences au début des années 90 (Beaugé et coll., 1990 ; Doyle et coll., 1990 ; Zérouga et Beaugé, 1992).

Pour pallier à la fluidification importante engendrée par l'apport chronicisé d'éthanol aux synapses, un mécanisme dit « homéostatique » de rigidification de la membrane neuronale s'enclenche pour permettre un retour à l'équilibre. C'est là la réponse naturelle apportée par l'organisme à un dysfonctionnement devenu chronique, qui mettra du temps à se résorber même après l'arrêt d'absorption d'éthanol. La persistance de ce fonctionnement déséquilibré l'activité du système nerveux central et provoque une hypersensibilité des neurones, qui l'interprète comme un besoin de fluidifiant (donc de consommer de l'éthanol). Ce dysfonctionnement joue un rôle dans les symptômes du sevrage (définition DSM IV) comme l'hallucination, le *Delirium Tremens*, les crises convulsives mais aussi l'envie de consommer en elle-même.

En tant qu'agoniste au récepteur GABA-B, le Baclofène aurait une action de fluidification de la membrane synaptique et de régulation de l'excitation neuronale. Il viendrait donc compenser l'absence de consommation d'alcool. Ces effets ont été constatés chez les rats rendus alcoolo-dépendants, pour le moment aucune autorité sanitaire ne valide ce rôle « anticraving » du Baclofène.

Points de vigilance et de prudence

⇒ Résultats et prudence méthodologique

Ces études montrent donc des résultats prometteurs du médicament comme substitutif à l'alcool. Mais elles ne permettent pas, selon les instances scientifiques de contrôle sanitaire (telles l'AFSSAPS), de conclure⁶. Menées souvent en simple aveugle sur de faibles nombres d'individus, et régulièrement sans tenir compte des troubles anxieux ou dépressifs comorbides préexistants, elles requièrent une prudence quant à leur méthode et à l'interprétation de leurs résultats.

Les essais les plus connus ont pris la forme de deux cas d'automédications à très haute dose (jusqu'à 270 mg/jour) : le cardiologue Olivier Ameisen en 2005⁷ et William Bucknam en 2007⁸. Les conclusions interprétées suggèrent des effets positifs similaires à ceux des tests décrits plus haut, tels que :

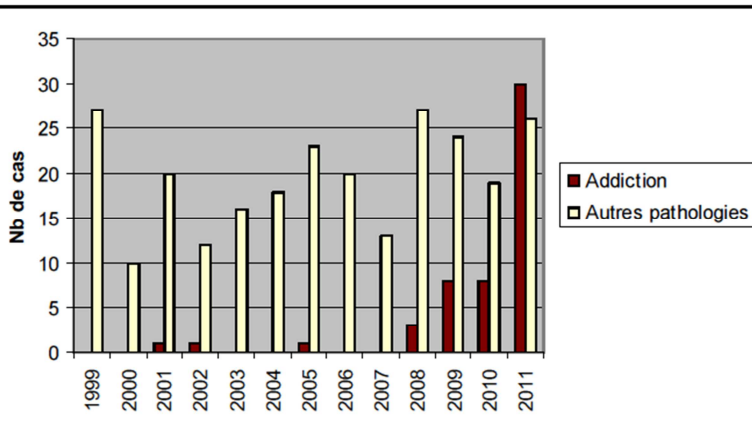
- Une abstinence sans « craving » (à + ou – long terme)
- La réduction de la consommation (non abstinents)
- Un appui anxiolytique contre la dépression
- Une amélioration des signes de sevrage physique.

Comme pour les tests, ces résultats sont à prendre avec précaution : il s'agit d'essais observationnels subjectifs, souvent peu détaillés quant à leur méthode.

⁶ « Les études cliniques comparatives en double insu versus placebo actuellement disponibles sont de courte durée avec peu de patients, n'ont évalué qu'une posologie de 30 mg par jour et ne permettent pas de conclure. » in « Utilisation hors AMM du Baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance, Point d'information » AFSSAPS, 6 Juin 2011, p1.

⁷ Ameisen O. *Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol dependence using high-dose Baclofen: a self-case report of a physician*. In Alcohol Alcohol 2005 ; 40: pp.147-150.

⁸ Bucknam A. *Suppression of symptoms of alcohol-dependence and craving using high-dose baclofen*. in Alcohol Alcohol, 2007 ; 42 : pp. 158-160.



« Proportion de l'usage hors AMM dans le traitement des addictions :

Dans la base nationale de pharmacovigilance (pour l'instant le seul outil permettant une évaluation) on observe une montée en charge des notifications relatives au traitement des addictions. Les données 2011 suggèrent que l'utilisation du baclofène dans les addictions tendrait à devenir majoritaire. »

Source : Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2012, Effets indésirables du Baclofène dans le traitement des addictions, Grenoble, Mars 2012. p. 8

Depuis début 2011, un plan de suivi national de la prescription de Baclofène en dehors de son AMM a été mis en place. Si ce type de prescription n'est pas illégal, il n'est pas reconnu par l'ANSM ; la responsabilité du médecin est donc engagée en cas de problèmes liés au traitement. Le comité national de pharmacovigilance veille donc à vérifier « si le profil de tolérance bien établi du Baclofène dans le traitement de la spasticité est modifié par son utilisation à haute dose chez des patients souffrant de troubles addictifs et bien souvent de comorbidités (psychiatriques, hépatiques...) »⁹

Les observations de terrain et études sont prometteuses, et la prescription du Baclofène hors AMM est en tout cas en plein essor (voir le graphique ci-dessus).

Dans le « point info » qu'elle faisait paraître en Juin 2011, l'AFSSAPS fait état d'un besoin de construire une « étude clinique bien conduite » pour faire la clarté sur ces possibilités de traitement, se cantonnant alors à la prudence. Elle a actualisé sa position en avril 2012, autorisant, suite à la publication des bons résultats de l'étude de Beaurepaire et Jaury¹⁰ en mars 2012, et la parution des résultats du comité de Pharmacovigilance de 2011, le « **recours au baclofène[...] considéré au cas par cas et avec une adaptation de la posologie individuelle afin de garantir dans le temps la dose utile pour chaque patient** ». Elle reprecise aussi la nécessité d'une surveillance médicale accrue.

Elle a également lancé une étude clinique de grande ampleur à partir du mois de mai 2012¹¹ dont les résultats paraîtront courant 2013. De plus, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) vient d'accepter deux études randomisées sur les effets du Baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

⁹ In Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2012, Effets indésirables du Baclofène dans le traitement des addictions, Grenoble, Mars 2012. p.5

¹⁰ Laurent Rigal, Constance Alexandre-Dubroeuq Renaud de Beaurepaire, Claire Le Jeunne, Philippe Jaury, Abstinence and 'Low-Risk' Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among "High-Risk" Drinkers, in Alcohol and Alcoholism, Mars 2012.

¹¹ 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. Le protocole prévoit l'inclusion de 320 patients par des médecins expérimentés dans la prise 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 l'obtention d'une efficacité et d'une tolérance acceptables. In « Utilisation hors AMM du Baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, Actualisation » AFSSAPS, Avril 2012, p.3

Pour 2011 en France, le comité national de pharmacovigilance estime à 20 000 le nombre de patients traités par Baclofène pour une dépendance à l'alcool. Ces prescriptions hors AMM sont en train d'augmenter, une hausse qui s'explique aussi par une forte demande et mobilisation des patients et associations de patients, devant l'attractivité des premières études prometteuses chez l'Homme (certaines ayant été assez médiatisées, comme le cas d'automédication du Dr Ameisen), et régulièrement les résultats qu'ils observent eux-mêmes.

Parmi les acteurs en addictologie, des expérimentations sur la prescription de Baclofène comme « anticraving » commencent à voir le jour.

⇒ [La CAMTEA à Lille :](#)

Le dispositif régional Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA) a pour but de relayer les médecins qui ne voudraient pas prendre le risque d'une prescription périlleuse (pas d'AMM, doses extrêmement élevées...) dans leur activité de médecine de ville, en l'assurant à leur place. Il a été mis en place à Lille en 2010 par les services d'addictologie, de pharmacologie et de pharmacovigilance du CHRU de Lille et permet de prescrire la molécule dans un cadre plus rigoureux. En mutualisant les patients dans un même dispositif, la CAMTEA peut adopter la vigilance médicale nécessaire au suivi d'un traitement dont on ne connaît que peu les effets de tolérance, mettre en forme une base de littérature scientifique donnant des éléments médico-légaux sur cette médication et rend donc ainsi le cadre d'une prescription sécurisée de Baclofène acceptable.

Si l'expérience est validée, elle pourrait être transposée sur d'autres territoires.

⇒ [Le groupe de travail sur le Baclofène à Bordeaux :](#)

La Fédération Addiction au travers de son Union Régionale (UR) Aquitaine a monté un groupe de travail sur les pratiques professionnelles liées au Baclofène et sur les enjeux de sa prescription hors AMM aujourd'hui. L'UR a mené un état des lieux des pratiques (entre autres de prescriptions) des médecins du réseau ; les résultats sont en cours d'exploitation. Le groupe, constitué de l'UR Aquitaine/GRRITA, s'est donné comme objectif de pouvoir répondre aux sollicitations de prescriptions des patients et favoriser dans ce cadre un accompagnement médico-psycho-social basé sur une alliance thérapeutique saine. Dans cette visée, le groupe travaille à créer :

- un dossier bibliographique minimal,
- une échelle d'évaluation du « craving » vécu par le patient,
- un protocole d'informations au patient.

⇒ [Conclusion :](#)

La question de la prescription du Baclofène comme « anticraving » dans le cadre d'une alcool-dépendance fait l'objet de débats intenses. Elle a été à l'ordre du jour de l'ouverture de la dernière assemblée générale de la Fédération Addiction à Toulouse en juin 2012 ; en ressort la conclusion que les enjeux qui lui sont liés relance la question de la place de chaque discipline (notamment médecine et psychologie) dans le parcours de soin de l'usager. Certains refusent la part de « miracle » attendue du traitement, d'autres réclament plus de place pour la nouveauté et récusent la défense des acquis aux dépens de l'innovation scientifique. En dehors de ces arguments, la question qui sous-tend les débats et que l'on a déjà croisée dans les débats précédents sur la délivrance de Prozac ou de TSO, semble plutôt celle-ci :

Comment construire dans l'articulation entre pratiques différentes et avancées scientifiques, une réponse adaptée toujours au plus près des besoins de la personne ?