

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 janvier 2020
Par Mme Lucie PERRIAT née le 21 août 1992

Le baclofène : Evolution de la Réglementation

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Docteur Philippe Gervois, Maître de Conférences, HDR, Pharmacien, Laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Docteur Thomas Morgenroth, Maître de Conférences, Laboratoire de droit et d'économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Docteur Olivier Saslawski, Chef de département Affaires Réglementaires, Expert CMC Senior, Les Laboratoires Servier

Membre extérieur : Docteur Clément Delahousse, Spécialiste en Affaires Réglementaires, Celgene.

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 janvier 2020
Par Mme Lucie PERRIAT née le 21 août 1992**

Le baclofène : Evolution de la Réglementation

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Docteur Philippe Gervois, Maître de Conférences, HDR, Pharmacien, Laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Docteur Thomas Morgenroth, Maître de Conférences, Laboratoire de droit et d'économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Docteur Olivier Saslawski, Chef de département Affaires Réglementaires, Expert CMC Senior, Les Laboratoires Servier

Membre extérieur : Docteur Clément Delahousse, Spécialiste en Affaires Réglementaires, Celgene.



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	• GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

Monsieur le Docteur Philippe GERVOIS,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, ainsi que de la diriger. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour votre accompagnement tout au long de la rédaction (qui fut plus longue que prévue). Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thomas Morgenroth,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissante. Je garderai un bon souvenir de votre sympathie et votre proximité avec les étudiants

Monsieur le Docteur Olivier Saslawski,

C'est avec émotion que je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury. Je tiens à vous remercier d'avoir été, et d'être encore, un « mentor » pour moi. Vous avez cru en moi à la fin de mes études, m'avez donné ma chance, formé, affûté mon esprit. Je vous en serai toujours reconnaissante.

Monsieur le Docteur Clément Delahousse,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury, et aussi pour ton amitié sincère et durable.

A mes parents et mon frère,

Merci de votre amour et de votre soutien indéfectible pendant ces années. Je suis reconnaissante des efforts que vous avez fait pour moi (en particulier supporter mes sautes d'humeur), et j'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Les valeurs transmises, les moments passés m'ont aidé à devenir ce que je suis,

A mes grands-parents,

C'est grâce à vous que je suis finalement venue au bout de cette thèse ! Merci pour tout l'amour que vous portez à vos petits-enfants.

Aux copains,

Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble, et ceux à venir. Je vous remercie pour votre amitié fidèle et sincère, dans les bons comme les mauvais moments. Vous êtes pour moi une seconde famille.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	17
LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES TABLEAUX	21
INTRODUCTION	23
I. PRESENTATION DU BACLOFENE	25
A. Présentation de la molécule.....	25
B. Propriétés pharmacocinétiques	26
C. Indications initiales.....	27
D. Posologie	27
E. Effets indésirables.....	28
F. Contre indications	30
G. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	30
H. Prise en charge du surdosage	31
I. Indication du baclofène dans l'alcoolodépendance.....	31
II. LES DIFFERENTES REGLEMENTATIONS DU BACLOFENE	49
A. Historique général des différentes réglementations	49
B. Les différentes réglementations et leurs conséquences	52
a. AMM initiale	52
b. Prescription hors AMM	57
c. Prescription RTU	66
d. AMM pour le Baclocur	81
C. Influence des différents acteurs dans cette évolution	82
III. EVOLUTION POSSIBLE DE LA REGLEMENTATION DU BACLOFENE POUR D'AUTRES ADDICTIONS	94
A. Mécanisme des addictions et intérêt du baclofène	94
B. Indication du baclofène pour la dépendance à la cocaïne	101
C. Indication du baclofène pour la dépendance à l'héroïne.....	105
D. Indication du baclofène pour la dépendance au cannabis	105
E. Indication du baclofène pour la dépendance au tabac.....	107
F. Indication du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire.....	111
CONCLUSION	113
REFERENCES	115

LISTE DES ABREVIATIONS

AA :	Alcooliques Anonymes
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire Des Produits de santé (devenue ANSM en 2012)
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANPAA :	Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ATV :	Aire Tegmentaire Ventrale
BED :	Binge Eating Disorder
B/R :	Rapport bénéfices/risques
CATPV :	Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance
CEIP :	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CHAA :	Centre d'Hygiène alimentaire et d'alcoologie
CNAMTS :	Caisse nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CSP :	Code de Santé Publique
CSS :	Code de sécurité Sociale
CSPAA :	Centre De Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST :	Comité Scientifique spécialisé temporaire
DA :	Dopamine
DAT :	Transporteur neuronal de la dopamine
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBM :	Evidence Based Medicine

EMA :	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
EI :	Effets Indésirables
GABA :	Acide gamma - aminobutyrique
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDD :	Heavy Drinking Days ou nombre de jours de consommation excessive
NAC :	Noyau Accumbens
NR :	Non Remboursable
OFDT :	Observatoire Français des drogues et des toxicomanies
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS :	Etat Membre de Référence
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SFA :	Société Française d'Alcoologie
SNC :	Système nerveux Central
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TAC :	Consommation totale d'Alcool

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Structure moléculaire du GABA.....	25
Figure 2 :	Structure du baclofène - Les énantiomères R et S.....	26
Figure 3 :	Action des différentes drogues sur le système mésolimbique (GABA : Gamma Amino Butrique Acid).....	32
Figure 4 :	Action du baclofène sur le système mésolimbique.....	33
Figure 5 :	Marché de l'alcool-dépendance France- GERS Août 2014	63
Figure 6 :	Marché de l'alcool-dépendance France- GERS Août 2014	64
Figure 7 :	Evolution du nombre de personnes initiant un traitement de baclofène selon le motif de consommation (données du SNIRAM, point de vue de la CNATMS)).....	65
Figure 8 :	Evolution du poids des ventes des différents traitements de la dépendance à l'alcool dont le baclofène (Gers ville – Aout 2014).....	66
Figure 9 :	Stratégie 1 – Aide au maintien d'abstinence après un sevrage.....	67
Figure 10 :	Stratégie 2 – Aide à la réduction progressive de consommation.....	68
Figure 11 :	Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du baclofène entre 2009 et 2015 (baclofène en vie réelle).....	73
Figure 12 :	Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du baclofène entre 2009 et 2015, par spécialité (baclofène en vie réelle)	73
Figure 13 :	Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène "hors neurologie" ou un des traitements AMM des problèmes d'alcool entre 2009 et 2015 (baclofène en vie réelle)	74
Figure 14 :	Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène "hors neurologie" ou un traitement AMM des problèmes d'alcool (traitement par traitement) en France entre 2009 et 2015 (baclofène en vie réelle)	75
Figure 15 :	Evolution dans le temps du nombre de comprimés vendus dans l'indication du traitement des troubles de l'usage de l'alcool (données IAS OpenHealth)	76
Figure 16 :	Schéma de l'addiction	94
Figure 17 :	Les structures du circuit de la récompense et son organisation	95
Figure 18 :	Mode d'action des drogues sur le système dopaminergique.....	97
Figure 19 :	Les neurones GABAergiques, dopaminergiques et action des différentes drogues addictives.....	98
Figure 20 :	Addictions Neurotransmetteurs impliqués (Nestler. Nature Neurosci 2005).....	99
Figure 21 :	Action des différentes drogues	100
Figure 22 :	Action de la cocaïne sur les neurones dopaminergiques	102

Figure 23 :	Pourcentage du nombre de jours par semaine sans consommation de cocaïne rapporté par les patients	104
Figure 24 :	Mode d'action du cannabis sur le neurone GABA	106
Figure 25 :	Mode d'action de la nicotine	108
Figure 26 :	Evolution de la consommation de cigarettes fumées par jour pendant 9 semaines- Baclofène vs Placebo.....	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets indésirables du Lioresal®	28
Tableau 2 : Etudes évaluant l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance	36
Tableau 3 : Motivations et freins à la prescription RTU du baclofène.....	79
Tableau 4 : Motivations et freins à la prescription du baclofène	88
Tableau 5 : Neurotransmetteurs et sites d'action des drogues	96

Introduction

L'alcool est un fléau sanitaire et social qui tue 49000 personnes par an en France (1).

A cela, s'ajoutent des conséquences familiales, sociales, judiciaires qui engendrent un coût total très important pour la collectivité.

La prise en charge de l'alcool-dépendance est souvent globale, pluridisciplinaire et repose sur un arsenal de mesures : médicaments spécifiques de l'alcool-dépendance, approches psychothérapeutiques, associations de malades et d'aidants, centres de prise en charge en ambulatoire, services d'addictologie dans les hôpitaux ou les cliniques, séjours dans des établissements pour le sevrage.

Cependant aucun médicament n'est parvenu à traiter efficacement cette addiction et les rechutes sont très fréquentes.

Le baclofène a émergé brutalement comme traitement de l'alcool-dépendance grâce à la découverte faite par un médecin devenu lui-même un grand dépendant, le Docteur Olivier Ameisen. Le baclofène, c'est d'abord l'histoire d'un médicament neurologique connu de longue date pour lutter contre la spasticité musculaire. C'est aussi l'affaire de passions et polémiques qu'a soulevées ce nouvel usage thérapeutique dans la communauté de patients, des médecins, sans oublier la frilosité des autorités sanitaires en charge de la sécurité des médicaments. C'est encore l'affaire d'une molécule, qui durant des années, fut très largement prescrite en dehors de ses indications officielles.

Comment comprendre qu'un médicament puisse déchaîner de telles passions? Le phénomène tient pour partie au fait qu'il n'est pas apparu au terme d'un processus pharmaceutique habituel- un processus fait d'études cliniques suivies d'une autorisation de mise sur le marché. Médicament détourné de ses indications initiales, le baclofène a été expérimenté puis soutenu avec passion par des associations de patients demandeurs, ainsi que par un petit groupe de praticiens souvent devenus également militants.

S'agit-il pour autant d'un traitement miracle ? En 2019, où en est-on avec ce médicament ? Est-il envisageable de l'utiliser pour d'autres addictions ?

Autant de questions auxquelles nous tenterons de répondre.

Dans une première partie, nous présenterons le baclofène en tant que molécule. Nous étudierons les propriétés pharmacologiques, les indications, posologies, effets indésirables et les principales études précliniques et cliniques existantes incluant le baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

La seconde partie sera consacrée aux différentes réglementations successives du baclofène ainsi qu'au rôle qu'ont joué les différents acteurs dans cette évolution.

Enfin nous nous intéresserons à l'évolution possible de l'utilisation du baclofène pour d'autres addictions.

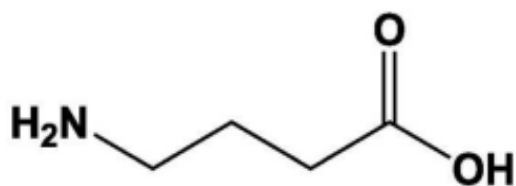
L'ensemble de ces données permettra de faire le point sur l'intérêt du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance ainsi que pour d'autres indications.

I. Présentation du baclofène

A. Présentation de la molécule

Le baclofène est un analogue structural du GABA (acide gamma-aminobutyrique).

Figure 1 - Structure moléculaire du GABA

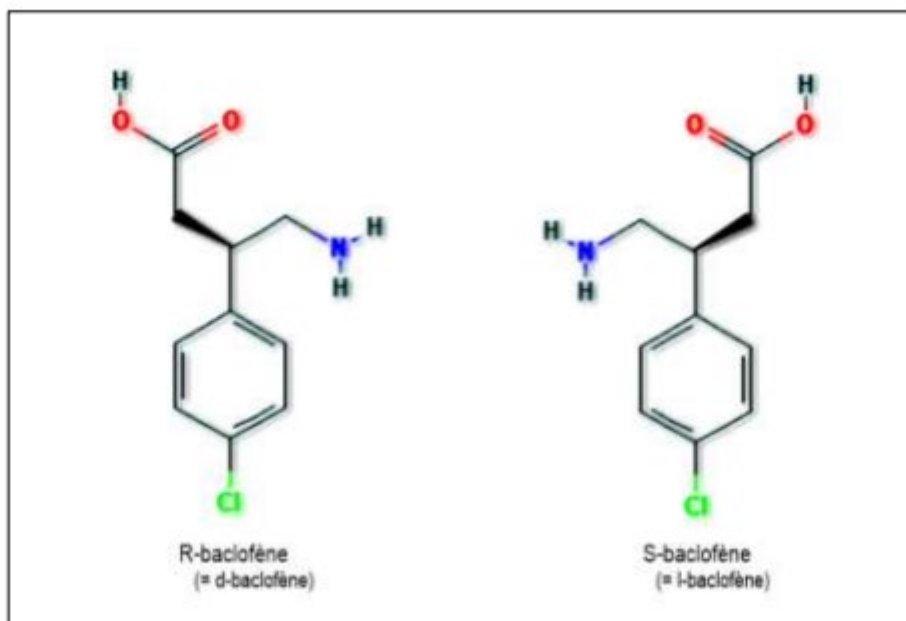


Il s'agit d'une ancienne molécule commercialisée depuis 1974 par le laboratoire Novartis (Lioresal®) présentant une action antispastique (2).

Il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA-B de la moelle épinière et entraînant ainsi une diminution du tonus musculaire et des réflexes pathologiques responsables de la spasticité. De plus, il possède un effet antinociceptif.

La formule brute est C₁₀H₂ClNO₂ (acide-4-amino-3-(4-chlorophényl)-butanoïque). Le médicament commercialisé est une forme racémique.

Figure 2 : Structure du baclofène - Les énantiomères R et S



B. Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption** : le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Les concentrations plasmatiques maximales sont enregistrées entre 30 minutes et 1h30 plus tard après l'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène.
- **Distribution** : le volume de distribution du baclofène est de 0,7 litres/kg. Le taux de liaison aux protéines sériques est environ de 30%. La substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles dans le liquide céphalo-rachidien que dans le plasma. Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Sa demi-vie plasmatique est en moyenne de 3 à 4 heures.
- **Métabolisme** : le baclofène est métabolisé en faible proportion. Son métabolite principal, l'acide béta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique, est pharmacologiquement inactif.
- **Élimination - Excrétion** : le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée au niveau rénal. En effet, 75% de la dose est excrétée par voie rénale dont 5% sous forme de métabolites. Le reste est éliminé dans les

selles. Etant donné qu'il n'y a pas d'élimination hépatique, une bonne tolérance hépatique est permise et donc le baclofène peut être administré à des insuffisants hépatiques.

C. Indications initiales

Le baclofène est indiqué chez l'adulte comme traitement des :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques ;
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) ;
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

Pour la population pédiatrique (6 à 18 ans), le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique de :

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative) ;
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.

D. Posologie

La posologie du baclofène (Lioresal®) est de 30 à 80 mg/jour en 3 prises (posologie adulte). En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes sous surveillance clinique étroite.

L'initiation et l'arrêt d'un traitement du baclofène doivent être progressifs. Il est recommandé de débiter à 15mg/j, puis d'augmenter progressivement les doses pour limiter l'effet sédatif.

La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.

E. Effets indésirables

Les effets indésirables du baclofène (Lioresal®) utilisé dans le cadre de l'AMM sont notés dans le RCP et répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Effets indésirables du Lioresal®

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sédation, somnolence surtout en début de traitement
Fréquent	Confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
Rare	Paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
Fréquence indéterminée	Abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients
Affections psychiatriques	
Fréquent	Etat euphorique, dépression, hallucinations
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles de l'accommodation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale
Affections cardiaques	
Rare	Bradycardie

Affections respiratoires	
Fréquent	Dépression respiratoire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
Rare	Douleurs abdominales, anorexie
Affections hépatobiliaires	
Rare	Fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, éruption cutanée
Fréquence indéterminée	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Aggravation d'une dysurie préexistante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Très rare	Hypothermie dose dépendante
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie

La déclaration des EI suspects est obligatoire. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer tout EI suspect via le système national de déclaration : ANSM et réseau des centres régionaux de pharmacovigilance.

Une sous notification est un frein à la bonne connaissance du profil de sécurité du baclofène.

F. Contre indications

En raison de sa forme pharmaceutique, le baclofène (Lioresal®) n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans.

Il est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients;
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

Le baclofène par voie orale ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire. De même, l'allaitement est à éviter.

G. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

L'utilisation prudente est préconisée:

- Chez les patients insuffisants rénaux;
- Chez les patients épileptiques. Dans ce cas, il faut poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance;
- En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires;
- Chez des patients avec des antécédents d'insuffisance respiratoire, d'affection vasculaire cérébrale, d'ulcère gastrique ou duodéal, de maladie de Parkinson, de porphyrie, d'hypertonie sphinctérienne préexistante;
- Chez les patients avec des antécédents de troubles psychotiques, d'états confusionnels et de dépression.

Interactions médicamenteuses

Des associations font l'objet de précautions d'emploi et nécessitent une surveillance particulière:

- Antihypertenseurs (risque d'hypotension);
- Médicaments sédatifs (majoration de la dépression centrale et altération de la vigilance);
- Levodopa (risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux: hallucinations visuelles, états confusionnels, céphalées);
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique.

H. Prise en charge du surdosage

En cas de surdosage, la conduite à tenir est la suivante:

- Arrêt immédiat du traitement;
- Transfert immédiat en milieu hospitalier;
- Élimination rapide du produit ingéré.

L'administration de charbon activé peut être envisagé, surtout dans les premières heures suivant l'ingestion. Dans les 60 minutes suivant l'ingestion d'une surdose potentielle mortelle, un lavage gastrique peut être envisagé.

I. Indication du baclofène dans l'alcoolodépendance

Pourquoi avoir pensé à ce décontractant musculaire pour le traitement de l'alcoolisme?

L'acide gamma-aminobutyrique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système de récompense.

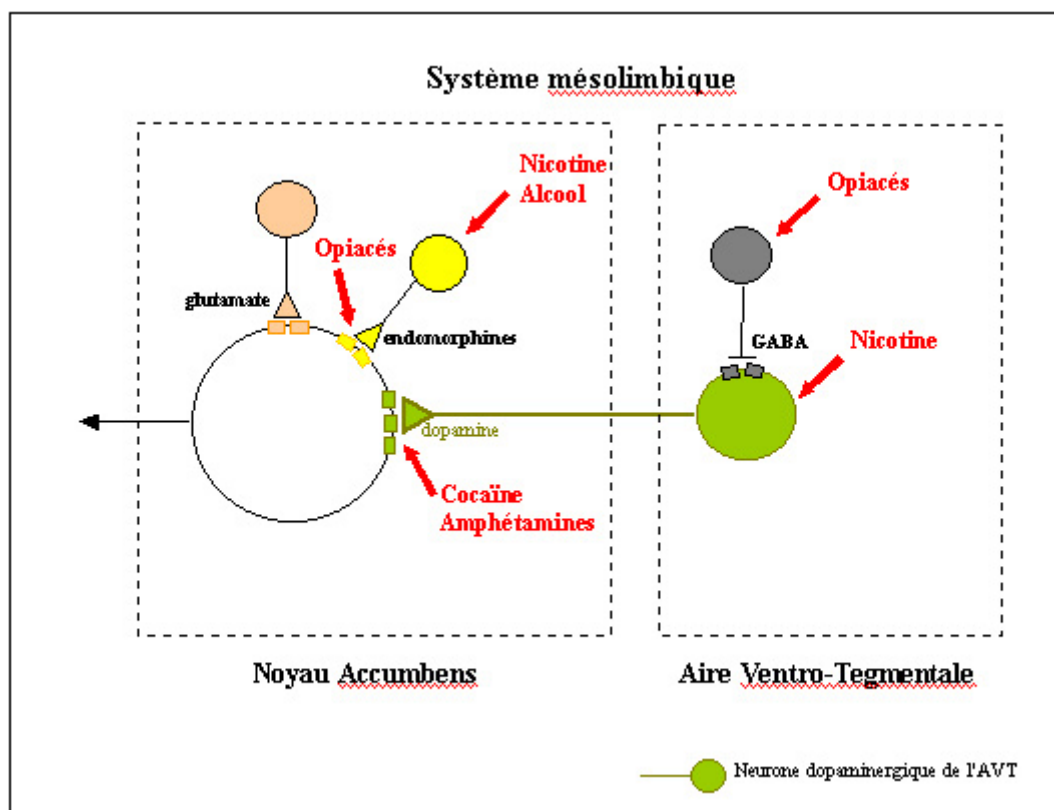
Son rôle apparaît crucial dans les addictions.

Le système mésolimbique est au cœur du circuit de la récompense (voir figure 3). Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et leurs axones se projettent au noyau accumbens, au cortex frontal, à l'amygdale (3).

On sait que la dopamine est responsable de la sensation de plaisir et de renforcement positif.

La consommation de certaines substances psychoactives, dont l'alcool, augmente l'action de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui entraîne le phénomène de dépendance et l'envie irrésistible de consommer à nouveau, appelée craving (4).

**Figure 3 : Action des différentes drogues sur le système mésolimbique
(GABA : Gamma Amino Butrique Acid)**

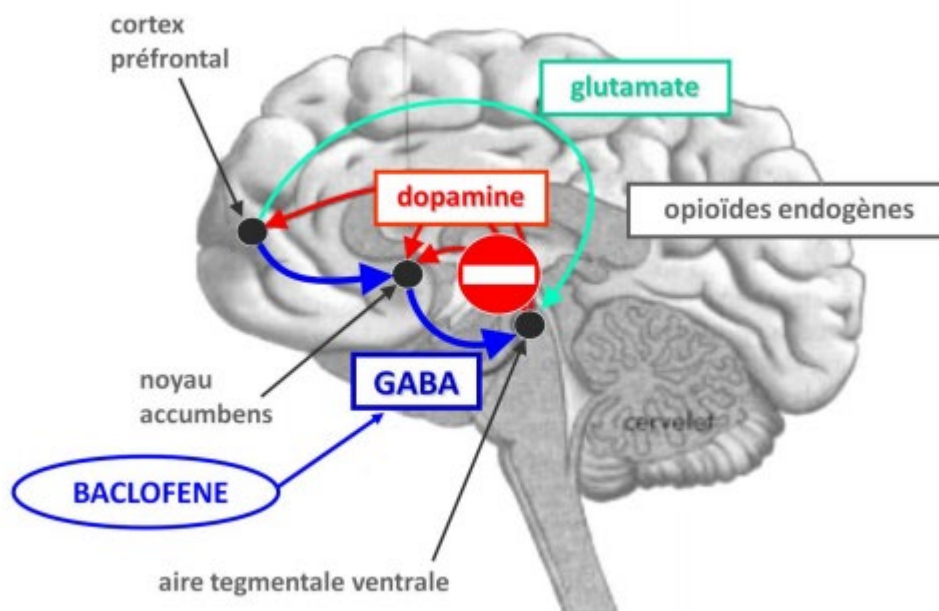


Or, les interneurons GABAergiques présents dans l'ATV inhibent ce système (5).

Le baclofène, en tant qu'agoniste GABA B, active les récepteurs GABA B et diminue la libération de nombreuses molécules dont le glutamate et la dopamine. Ainsi la

quantité de dopamine au cœur du NAc et de l'ATV diminue, donc la réponse induite par l'alcool- bien être et plaisir- est réduite voire supprimée (voir figure 4).

Figure 4 : Action du baclofène sur le système mésolimbique



Essais

Des essais sur l'effet du baclofène sur les comportements liés à la dépendance ont été réalisés chez les rongeurs dépendants à la cocaïne et à l'alcool, puis chez l'homme.

Etudes chez l'animal

Diminution de la consommation d'alcool

Les études suivantes ont montré une efficacité dans la réduction de consommation d'alcool et sur le craving de façon dose dépendante.

- Etudes de Colombo *et al.* 2000 (6), 2002 (7) : l'administration de baclofène chez les rats alcoolo-préférants diminue la motivation à consommer de l'alcool de façon dose dépendante. On observe une suppression du craving à la posologie de 3mg/kg.
- Etudes de Maccioni *et al.* en 2005 (8) et 2008 (9): on note une efficacité dose dépendante du baclofène dans la réduction de la motivation à consommer de l'alcool jusqu'à 80%, à des doses non sédatives de 1,7 et 3 mg/kg. Dans les mêmes études, le baclofène diminue la recherche d'alcool induite chez le rat avec un accès à l'alcool associé à des stimuli sensoriels.
- Etude de Moore *et al.* 2009 (10) : une autre approche est testée. On administre du baclofène à des souris avec une micro injection de baclofène dans l'ATV. On observe une réduction de la consommation impulsive d'alcool chez les souris.

Sevrage

- Etude de File SE *et al.* 1991 (11): on observe une diminution de l'anxiété et des tremblements après un sevrage alcoolique chez le rat avec une posologie du baclofène de 1,25-2,5mg/kg.
- Etude de Colombo *et al.* 2000 (6) : le baclofène administré en une seule injection intraperitonéale a diminué l'intensité des signes de sevrage à la dose de 20mg/kg.

Les études portant sur l'utilisation du baclofène menées chez l'animal dépendant à l'alcool suggèrent une efficacité dose dépendante du baclofène à réduire la consommation d'alcool et à atténuer le syndrome de manque, les comportements liés à la consommation et à la recherche d'alcool.

Etudes chez l'homme

Au niveau européen, les recommandations (guidelines) de l'EMA prévoient pour le développement des traitements de l'alcoolodépendance plusieurs types de critères de jugement (12) :

- Prévention de la rechute après sevrage où le critère principal de jugement est l'abstinence;
- Réduction du TAC (« Total Alcohol Consumption » ; consommation totale d'alcool);
- Nombre de HDD/mois (Heavy Drinking Days ou nombre de jours de consommation excessive d'alcool soit >6verres/j pour les hommes et >4 verres/j pour les femmes). Ce critère est considéré comme intermédiaire car il doit être une étape vers l'abstinence.

Il est cependant à noter que les méthodologies et les critères d'efficacité sont variables en fonction des études (nombre de jours d'abstinence, nombre de jours à consommation importante : HDD, craving, consommation de verres quotidiens).

De plus, nous ne retiendrons que les études dont le critère de sélection principal des sujets est l'alcoolodépendance. N'ont pas été retenues les études où les sujets choisis sont des malades atteints d'hépatite C liée à une consommation d'alcool (Hauser *et al.*, 2017) (13), ni des études où les sujets ayant une double dépendance alcool et nicotine sont sélectionnés (Leggio *et al.*, 2015) (14).

- Etudes à faibles doses (30-60 mg/jour)

Des essais randomisés, contrôlés, en double aveugle ont évalué l'efficacité du baclofène sur le craving, la consommation et l'abstinence.

Tableau 2 : Etudes évaluant l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance

Auteur, année	Type d'étude	Population	Dose de baclofène	Durée de suivi	Résultats principaux
Addolorato <i>et al.</i> , 2002 (15)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	39 patients alcoolo-dépendants	30 mg/j en 3 prises	4 semaines	Pendant les 4 semaines : -Groupe baclofène (n=20) : 70.0% d'abstinents -Groupe placebo (n=19) : 21.1% d'abstinents
Addolorato <i>et al.</i> , 2007 (16)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	84 patients alcoolo-dépendants présentant une cirrhose hépatique	30 mg/j en 3 prises	12 semaines	Pendant les 12 semaines : -Groupe baclofène (n=42) : 71% d'abstinents -Groupe placebo (n=42) : 29% d'abstinents -Taux de rechute : 19% pour le groupe placebo contre 45% dans le groupe placebo RR 6.3 ; IC95% [2.4-16.1]
Garbutt <i>et al.</i> , 2010	Essai randomisé, en double	80 patients alcoolo-	30 mg/j en 3 prises	12 semaines	Pendant les 12 semaines, % de jours de

(17)	aveugle, contrôlé contre placebo	dépendants			consommation abusive : -Groupe baclofène (n=40) : 25.9% -Groupe placebo (n=40) : 25.5% (t=0.59 ; p=0.56)
Addolorato <i>et al.</i> , 2011 (18)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (analyse secondaire)	42 patients alcoolo-dépendants	30 mg/j en 3 prises ou 60 mg/j en 3 prises	12 semaines	Pendant les 12 semaines, % de réduction du nombre de verres par jour par rapport au groupe placebo (n=14) : -53% de réduction dans le groupe baclofène 30 mg/j (n=14) (p<0.0001) -68% de réduction dans le groupe baclofène 60 mg/j (n=14) (p<0.0001)
Ponizovsky <i>et al.</i> , 2015 (19)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	64 patients alcoolo-dépendants	50 mg/j en 2 prises	12 mois (phase de traitement pendant 12 semaines)	% de jours de consommation abusive ; -Pendant les 12 premières semaines : 19.9% (±3.5%) pour le groupe placebo (n=32) et 20.1% (±2.7%) pour le groupe baclofène (n=32) (t=0.25 ; p=0.79) -Pendant les 12 mois : 28.3% (±5.1%) pour le groupe placebo (n=32) et 27.5% (±4.7%) pour le groupe baclofène (n=32) (t=0.65 ; p=0.51)

Les études d'Addolorato montrent une efficacité élevée du baclofène sur la diminution du craving et sur la diminution de la consommation quotidienne.

Les études de Garbutt et de Ponizowsky ne montrent pas de supériorité du baclofène concernant le nombre de jours de consommation abusive. Dans l'étude de Garbutt, les auteurs émettent l'hypothèse que les sujets inclus dans cette étude ont un faible niveau de consommation d'alcool par rapport aux sujets inclus dans les autres études (ici environ 5 verres/jour en comparaison de l'étude d'Addolorato où les sujets consommaient 14,2 verres/jour). Ces résultats soulèvent l'idée que le niveau de dépendance des patients et leurs pathologies associées influencent l'effet du baclofène.

Ces études évoquent généralement un effet positif de cette molécule sur l'alcoolodépendance. Cependant, en raison de biais méthodologiques, de critères variables, du faible nombre de patients, de doses variables de baclofène et sur des durées courtes, la validité scientifique de ces études peut être jugée discutable et atténuée donc la portée des conclusions.

Au vu de ces études, il est difficile d'affirmer l'effet du baclofène dans le traitement du maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.

- Etudes à fortes doses
- Case reports

Le cardiologue Olivier Ameisen est un praticien cardiologue franco-américain souffrant de dépendance à l'alcool et d'anxiété depuis de nombreuses années. Il présente sa dépendance comme étant une thérapeutique de son anxiété.

Pour se soigner, il a tenté tous les traitements traditionnels existants :

- Nombreuses hospitalisations
- Tentatives de sevrages successifs
- Psychothérapie (séances de thérapie cognitivo-comportementale TCC)
- Séances intensives AA (réunion Alcooliques Anonymes)
- Traitements médicamenteux pour le maintien de l'abstinence et pour l'anxiété (acamprosate, naltrexone, disulfirame, benzodiazépines, buspirone).

Toutes ces tentatives se sont révélées vaines.

Il décide de mettre au point son propre protocole thérapeutique pour soigner sa dépendance et son craving.

Pour cela, il a analysé toute la littérature scientifique, notamment les études précliniques de Colombo chez les rats alcoolo-dépendants traités avec le baclofène. A faible dose, le baclofène réduisait le craving et, à partir d'une dose-seuil, il le supprimait. Il est également fortement intéressé par les études cliniques d'Addolorato mentionnées plus haut. Il s'appuie aussi sur le fait que les neurologues utilisaient le baclofène per os à des doses supérieures à 270 mg/jour pour contrôler la spasticité.

Il décide de s'autoadministrer du baclofène à haute dose, son postulat étant que l'effet anticraving du baclofène était possiblement dose dépendant (20).

Méthodologie retenue :

- Abstinence : 1 jour
- J 1: Baclofène 10 mg/j- Il augmente la posologie de 20 mg/j tous les 3 jours jusqu'à une posologie maximale quotidienne possible de 300mg/j.

Résultats constatés par le Dr Ameisen :

- Dès le 1er jour, il note une diminution de son anxiété, de ses tensions musculaires. De plus, son sommeil est plus reposant.
- A partir du 37ème jour avec 270 mg/j baclofène (3,6mg/kg), il est devenu indifférent à l'alcool. Il note une suppression totale du craving, même dans des situations d'exposition à l'alcool.
- A cette posologie, il souffre de somnolence qui l'empêche d'augmenter la dose de baclofène et l'incite même à réduire progressivement la posologie à 120 mg/jour du 49ème au 63ème jour. A cette posologie, il reste indifférent à l'alcool tout en contrôlant son anxiété comorbide.
- De plus, la consommation d'un verre d'alcool ne provoque pas chez lui de rechutes.

L'expérience du Dr Ameisen a permis d'ouvrir la voie à l'utilisation à haute dose du baclofène avec une bonne tolérance et la possibilité d'une consommation contrôlée d'alcool. Pour faire partager son expérience, il publie en 2008 un livre " Le dernier

verre " pour défendre la prescription du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (21). Cela sera le début de polémiques chez les médecins et un début d'espoir chez les malades.

Deux autres cas de "case reports" ont été publiés :

- Agabio *et al.* 2007 (22): La suppression de la consommation d'alcool et du craving est constaté chez un patient schizophrène alcoolodépendant traité avec du baclofène à la dose de 75 mg/jour.
- Bucknan en 2007 (23): La dose de 140 mg/jour chez un patient alcoolodépendant associé à un trouble anxio-dépressif a entraîné une baisse de la consommation de nombres de verres d'alcool hebdomadaires consommés (de 35 verres/ semaine à 12 verres / semaine).

La principale limite de ces "case reports" est qu'il s'agit de rapport de cas et non d'une étude. Il existe donc de nombreux biais. Les principaux critères de jugement comprenaient l'évaluation personnelle de l'indifférence à l'alcool, de l'anxiété, de la tension musculaire sans aucune échelle validée.

- Essai ouvert mené par le Dr Ameisen et le Dr Beaurepaire en 2010 (24).

Design

- Sujets : 130 patients alcoolodépendants inclus dans une démarche compassionnelle
- Posologie : 15 mg à 300 mg/jour avec augmentation progressive hebdomadaire de 30 mg jusqu'à obtention de l'effet désiré
- Suivi : sur 3 mois
- Critères de jugement : diminution d'au moins 50% de la consommation d'alcool ou suppression de l'appétence pour l'alcool (= succès)

Résultats

- La moyenne de la posologie est de 145 mg/jour.
- 2/3 des patients ont nécessité une dose supérieure à 80 mg/jour.
- 64 % de succès dont 38 % d'abstinents.
- EI : aucun effet grave n'est reporté mais ils sont fréquents (88%). Ils correspondent aux effets indésirables connus (fatigue, somnolence, vertiges, troubles digestifs...)

- Etude rétrospective de Rigal *et al.*, 2012 (25)

Design

- Sujets : 132 patients à haut risque selon les critères de l'OMS (soit plus de 6 verres/j pour les hommes ou 4 pour les femmes), sans sevrage préalable
- Posologie : baclofène à forte dose (entre 30 et 400 mg/j avec une posologie moyenne après un an de 129 mg/j)
- Suivi : 12 mois
- Critères de jugement principal : consommation au-dessous du seuil de risque faible de l'OMS (< 4 verres/j pour les hommes et < 2 verres /j pour les femmes)

Résultats

- A 12 mois, on note 43% d'abstinents et 15% avec une consommation d'alcool avec un faible risque associé.
- EI : La tolérance est correcte. 85% des patients ont subi des effets indésirables transitoires (fatigue ou somnolence, insomnie, troubles digestifs...).

- Etude de cohorte conduite par le Dr de Beaurepaire et son équipe en 2012 (26)

Design

- Sujets : 100 patients alcoolo-dépendants résistants aux traitements usuels
- Suivi : 2 ans
- Posologie : Pas de dose limite, entre 20 et 300 mg/j
- Critères : diminution de la consommation et de l'envie de consommer de l'alcool

Résultats

- Efficacité à une dose moyenne de 147 mg/j
- 50% des patients passent du haut risque à faible risque à 3,6,12 et 24 mois
- EI : nombreux mais bénins

- Etude de Müller *et al.*, 2015 (Etude Baclad) (27)

C'est un essai clinique contrôlé, randomisé en double insu, contrôlé contre placebo.

Design

- Sujets : 56 patients alcoolodépendants sevrés avant la randomisation pendant 1 à 3 semaines. Les patients présentant des comorbidités psychiatriques ou neurologiques ou des antécédents d'épilepsie n'ont pas été inclus.
- Suivi : 24 semaines
- Posologie : entre 30 et 270 mg/j en 3 prises. 4 phases sont préconisées : phase de titration très courte de 4 semaines, phase de maintien de dose maximale de 12 semaines, phase descendante jusqu'à une posologie nulle, une phase de suivi de 4 semaines.
- Critères de jugement : Abstinence totale et durée d'abstinence cumulée

Résultats

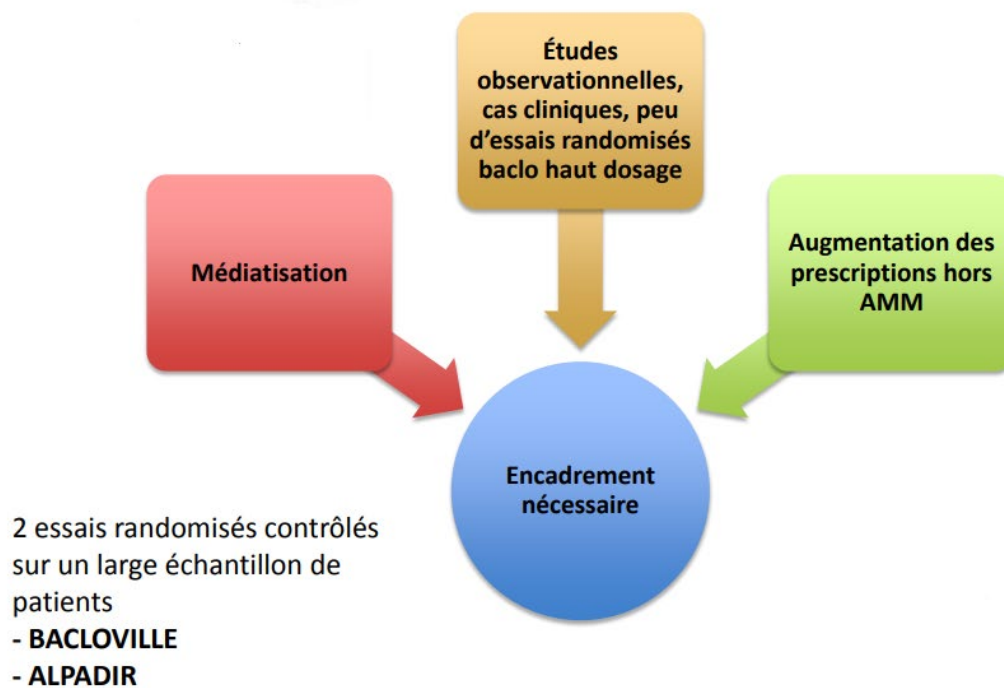
- Efficacité à une dose moyenne de 180 mg
- Pendant les 12 semaines de traitement haute dose : 68,2% d'abstinents dans le groupe baclofène (n=28) (p=0,014)
- Pendant les 20 semaines de traitement : 42,9% d'abstinents dans le groupe baclofène (n=28) versus 14,3% dans le groupe placebo (n=28) (p=0,037)
- La durée d'abstinence cumulée est plus longue dans le groupe baclofène (moyenne 67,8 jours contre 51,8 jours ; p=0,047).
- EI : Pas d'EI graves répertoriés

Tous ces essais suggèrent une efficacité du baclofène à haute dose et une balance bénéfique/risque favorable dans le traitement de l'alcool-dépendance. Néanmoins si la tolérance semble satisfaisante, des études sur de plus grandes populations sont nécessaires pour préciser le rapport B/R. Enfin toutes ces études sont affectées de biais méthodologiques, d'où la nécessité de disposer d'études cliniques bien conduites.

Dans son point d'information de juin 2011 (28), l'Afssaps indique que :

" il est nécessaire de disposer d'une étude clinique bien conduite " et met en garde quant à l'utilisation hors AMM (donc à haute posologie) dans cette indication.

Il apparaît en effet normal de s'inquiéter à propos du problème de sécurité posé par l'utilisation du baclofène sachant que l'alcool et le baclofène sont tous les 2 des dépresseurs du SNC, que le dosage peut atteindre 300mg/j et que le principal EI observé est la sédation.



Deux essais cliniques ont été autorisés par l'ANSM en 2012 (29) :

- Etude Bacloville
 - Etude Alpadir
- Etude Bacloville (30)

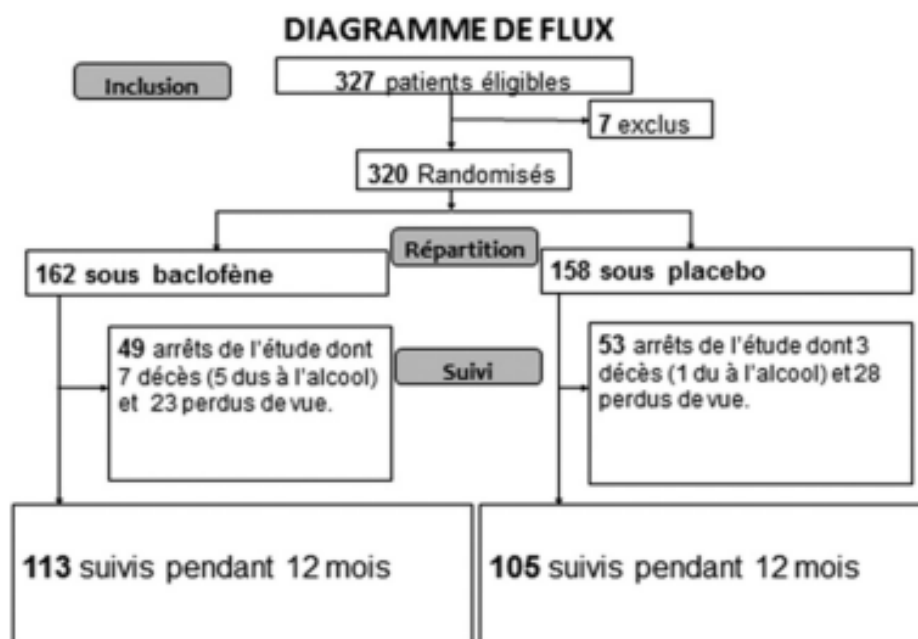
Le promoteur de cette étude est l'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'investigateur coordinateur est le Pr Philippe Jaury.

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IIb, nationale, randomisé et en double insu, comparative versus placebo.

Design

- Sujets : 320 consommateurs à haut risque (selon les recommandations de l'OMS- > 60g alcool/j chez les hommes et > 40 g/j chez les femmes).
- Suivi : 1 an
- Posologie : augmentation progressive libre jusqu'à 300 mg/j

- Critère de jugement principal : Efficacité du baclofène basée sur la proportion de patients avec une consommation journalière à bas risque au 12ème mois (20 g maxi alcool/j pour les femmes et 40 g/j pour les hommes) ou abstinence totale
- Critères de jugement secondaire : Evolution de la consommation moyenne mensuelle d'alcool et nombre de jours d'abstinence sur 1 an
- Détermination de la posologie optimale
- Evaluation de la tolérance
- Evaluation de la qualité de vie sous baclofène



Résultats

- Critère principal : 56,8% de succès avec baclofène et 35,8% avec placebo ($p=0,003$)
- Dose moyenne optimale de 180 mg/j
- EI : Pas de différence significative ($p=0,06$) entre les 2 groupes pour les patients ayant eu un EI (93%/87%). Par contre, les effets indésirables graves (insomnie...) ont été plus fréquents dans le bras baclofène (44%/31% soit $p=0,015$).

Le baclofène permet de façon efficace la prise en charge de plus d'un patient sur 2 ayant des problèmes d'alcool.

L'étude Bacloville suggère qu'il faut probablement monter au-dessus de 180 mg/j pour ces patients.

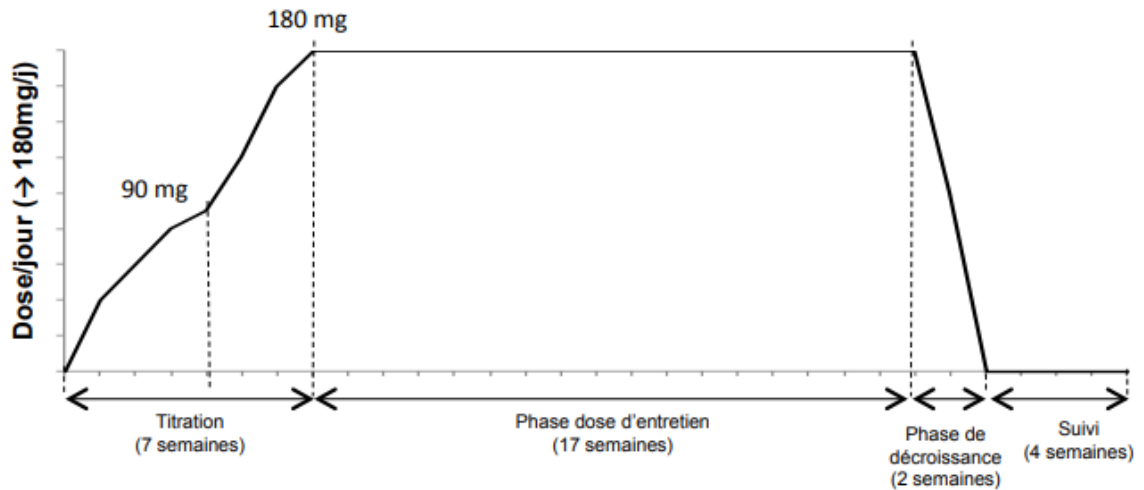
On peut s'interroger sur le taux important de succès du placebo (35,8%). Ce résultat peut être dû à la forte demande des patients pour recevoir un traitement de baclofène (et donc leur motivation) mais également à la qualité de prise en charge et du suivi réalisé par leurs médecins personnels.

➤ Etude Alpadir (31)

Il s'agit d'un essai multicentrique en double aveugle versus placebo. L'investigateur est le laboratoire Ethypharm, le coordinateur est le Pr Reynaud.

Design

- Sujets : 316 patients adultes alcoolodépendants (critères DSM IV) ayant subi un sevrage de 3 à 14 jours avant la randomisation ou au moins une tentative de maintien de l'abstinence.
- Suivi : 30 semaines en milieu ambulatoire avec un programme d'accompagnement psychosocial
- Posologie : Dose cible de 180 mg/jour (augmentation progressive jusqu'à 180 mg en 7 semaines- maintien pendant 17 semaines- arrêt complet en 2 semaines + suivi pendant 1 mois)



- Critère principal : Pourcentage de patients abstinents pendant 20 semaines consécutives après une période de grâce de 4 semaines à une dose cible de 180mg/jour
- Critères secondaires : Evaluation de la réduction de la consommation d'alcool mesurée par :
 - Consommation totale d'alcool TAC en g/jour
 - Nombre de jours de consommation excessive HDD /mois
 - Evaluation de la tolérance

Résultats

- Critère principal : 11,9% patients abstinents sous baclofène/ 10,5% patients sous placebo (p=0,619).
- Réduction importante de la consommation d'alcool TAC g/j dans les 2 groupes avec une baisse plus importante pour le groupe baclofène (- 55,1 g/jour sous baclofène/ - 44,16 g/jour sous placebo p=0,095).
- Réduction du nombre de jours de consommation excessive par mois: -9,9 HDD/ mois pour le groupe baclofène vs - 8,7 HDD/mois pour le groupe placebo p=0,228.

Ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Une différence significative concerne la diminution du craving (envie irrésistible de boire) dans le

groupe baclofène (score total OCDS -11,7 groupe baclofène vs -7,5 groupe placebo p=0,017)

Ces baisses sont plus importantes pour le sous-groupe de patients avec un risque élevé de consommation d'alcool (-89,34 TAC g/j sous baclofène vs -73,74 TAC g/j sous placebo p=0,089 et -17,49 HDD/mois groupe baclofène vs - 15,77 HDD/mois groupe placebo p=0,236).

On note que l'effet placebo est important et persistant pour tous les critères de la réduction de consommation.

- EI : Ils sont plus fréquents sous baclofène que sous placebo. Les plus fréquemment répertoriés sont : somnolence, asthénie, vertiges, insomnies. La majorité des EI est apparue pendant la période de titration et a continué pendant la phase du traitement. 85,4% des patients sous baclofène ont présenté au moins 1 EI comparativement au groupe placebo (70,4%). De plus, on observe une diminution significative du nombre d'EI au cours de la phase de réduction progressive de la dose.

L'effet du baclofène n'apparaît pas significatif concernant le critère du maintien de l'abstinence. Il est plus significatif sur la réduction de la consommation d'alcool.

En attendant les résultats de ces 2 essais cliniques et étant donné que l'ANSM a été confrontée à une forte croissance des prescriptions hors AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) avait été mise en place le 14 mars 2014 pour une durée de 3 ans permettant ainsi aux médecins de prescrire ce médicament à leurs patients (32).

La RTU a été prolongée le 17 mars 2017 pour une durée d'un an dans le traitement de l'alcoolodépendance en limitant la posologie à 80mg/jour (33).

En avril 2017, suite aux résultats de son étude clinique, le laboratoire Ethypharm a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le baclocur. L'ANSM octroie le 23 octobre 2018 une AMM pour le baclocur 10mg, 20mg, 40mg dans le traitement de l'alcoolodépendance (34).

Toutes ces réglementations et les différentes modalités s'y rapportant seront exposées dans la partie suivante.

II. Les différentes réglementations du baclofène

Cette partie sera consacrée à étudier l'évolution des réglementations concernant le baclofène. Un historique général sera d'abord présenté afin de connaître les différents événements chronologiques. Ensuite les réglementations successives (AMM initiale, hors AMM, RTU, AMM Baclocur) seront décrites précisément et leurs conséquences analysées. Enfin la dernière partie abordera l'influence qu'ont eu les différents acteurs sur ces changements.

A. Historique général des différentes réglementations

Ce fut en 1962 que Heinrich Keberlé synthétisa le baclofène, non pas pour traiter l'alcool-dépendance mais pour le traitement de l'épilepsie (35). Ce médicament se révéla faiblement efficace pour l'épilepsie mais beaucoup plus efficace pour des malades atteints de contractures musculaires involontaires ou de spasticité.

- 1972: D'abord administré par voie orale dans le domaine de la neurologie, il fut ensuite administré par voie intrathécale en 1984 afin d'éviter l'administration de posologies élevées per os.
- 1993: Krupitsky (Drug Alcohol Depend) utilisa la 1ère fois le baclofène pour des patients alcooliques (36). Il a été trouvé plus efficace que le placebo dans le cas de la dépression et l'anxiété.
- 1997: Le laboratoire Novartis Pharma S.A.S, suite à une procédure nationale, obtient une autorisation de mise sur le marché du baclofène (Lioresal®).
- 2002: Le Docteur Ameisen Olivier est un cardiologue souffrant d'alcoolisme. Toutes les alternatives existantes pour le traitement de son alcool-dépendance s'étant révélées inefficaces dans son cas, il se tourne vers le baclofène et commence à se traiter seul par le baclofène à la posologie de 5mg 3 fois/jour. Il augmente progressivement le dosage. Après plusieurs mois, il est arrivé à la dose de 270 mg/jour. A cette posologie, il constate qu'il est devenu indifférent à l'alcool (20).

- 2006: D'abord commercialisé par Novartis (Lioresal®), le baclofène "tombe" dans le domaine public et est génériqué par le laboratoire Sanofi Aventis France (Baclofène Zentiva).
- 2006: Le Docteur Renaud de Beaurepaire continue cette expérimentation avec un essai ouvert, incluant 60 patients. Une efficacité de 80% notamment sur le craving a été montrée.
- 2008: Le Docteur Ameisen Olivier publie "Le dernier verre" dans lequel il expose son parcours (21). Suite au succès retentissant de cet ouvrage, des patients veulent traiter leur addiction avec ce traitement. Les médecins, fortement sollicités par leurs patients, prescrivent le baclofène à un dosage élevé, hors AMM, aux malades alcoolo-dépendants les plus à risques.
- Juin 2011: L'utilisation du baclofène hors AMM pour les patients éthyliques est jugée préoccupante par l'AFSSAPS (l'ancienne ANSM). Cette mise en garde s'appuie sur le manque d'éléments démontrant son efficacité ainsi que sur les risques encourus lors de sa prescription. Dans son point d'information (28), l'agence précise que "le bénéfice du baclofène dans l'alcoolodépendance 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". C'est ainsi que pour répertorier et analyser les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du baclofène à doses élevées, il a été décidé de mettre en place un suivi national de pharmacovigilance.
- 2012: Environ 16 000 praticiens généralistes commencent un traitement par le baclofène hors AMM pour leurs 118 000 patients alcooliques.
- 24 avril 2012: Suite aux pressions des "pro baclofènes", l'AFSSAPS se montre rassurante. En effet, l'utilité est reconnue chez certains patients et l'agence attire l'attention sur le côté positif des données de pharmacovigilance. Néanmoins l'AFSSAPS exige la réalisation d'un essai clinique comparant le baclofène et un placebo avant l'obtention d'une autorisation (37).
- Octobre 2012: L'étude Bacloville, l'étude Alpadir, la première en ambulatoire et la seconde à l'hôpital, sont autorisées (29). Il s'agit de 2 essais thérapeutiques baclofène versus placebo en double insu dans le traitement de l'alcoolodépendance.

- Mars 2014: Selon des résultats d'étude, le baclofène aurait des effets positifs sur l'appétence et la dépendance à l'alcool. Face à une utilisation croissante hors de son autorisation de mise sur le marché et un rapport bénéfice/risque jugé favorable pour cette indication, une RTU pour une durée de 3 ans (32) est délivrée par l'ANSM pour l'encadrement de l'utilisation du baclofène (dose maximale autorisée de 300mg/jour).
- Mars 2017: La RTU est révisée et prolongée pour une durée de 1 an (33). Un CSST (comité scientifique spécialisé temporaire) qu'a constitué l'ANSM est composé de différents médecins s'occupant de patients alcooliques: des addictologues, psychiatres et des généralistes. Il a pour rôle la révision du protocole de la RTU pour obtenir une adhésion optimale de ces prescripteurs.
- Fin avril 2017: Une demande d'AMM pour le baclofur dans le traitement de l'alcool-dépendance est déposée par le laboratoire Ethypharm auprès de l'ANSM. Dans le but de l'évaluer, l'ANSM effectue une évaluation interne mais mobilise également une expertise externe (CSST et commission ad hoc).
- Juillet 2017: L'ANSM, pour un objectif de sécurité, revoit la RTU, dans le but d'abaisser la dose maximum du baclofène à 80 mg/jour (38). Cette révision est à mettre en relation avec les résultats de l'étude pharmacologique et épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM qui notamment souligne un nombre plus élevé de décès et d'hospitalisations dans le cas de son utilisation à posologies élevées pour les patients alcooliques (39).
- Avril 2018: Un avis négatif est rendu par le CSST (qui a pour rôle l'évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement des patients alcoolo dépendants). L'efficacité du baclofène est jugée insuffisante cliniquement, notamment en ce qui concerne la baisse de la consommation d'alcool pour des patients adultes alcoolo-dépendants. Un risque accru d'événements indésirables graves en cas de doses élevées est noté (40).
- Octobre 2018: L'ANSM accorde une AMM pour la spécialité Baclofur (Laboratoires Ethypharm) dans le traitement de l'alcool-dépendance à la posologie maximum de 80 mg /jour (34).

B. Les différentes réglementations et leurs conséquences

a. AMM initiale

Développement du médicament

Le délai entre la conception du médicament et sa commercialisation est relativement long. En effet, 10 à 15 ans de recherche sont nécessaires.

Plusieurs phases se succèdent :

- La recherche fondamentale identifie des molécules pour des cibles thérapeutiques données;
- Les essais précliniques permettent, chez l'animal, de comprendre le mécanisme d'action de la molécule et d'estimer son efficacité et sa tolérance potentielle chez l'homme;
- La recherche clinique. Les essais cliniques sont divisés en 4 phases :
 - 3 phases avant la commercialisation : phases I, II, III,
 - 1 phase après la commercialisation : phase IV.

La phase I représente les premières administrations du principe actif chez l'homme. Elle permet l'évaluation en préalable de la sécurité d'emploi d'un médicament ainsi que d'obtenir des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sur le médicament.

La phase II permet de définir les conditions optimales d'utilisation du médicament, notamment en termes de voies d'administration et de posologie en vue du rapport efficacité/tolérance. Cette phase porte généralement sur un nombre de patients très limité.

La phase III est destinée à confirmer l'efficacité thérapeutique du principe actif par rapport aux traitements déjà commercialisés ou à un placebo. Cette étape permet d'établir le rapport bénéfice/risque du médicament dans des cohortes de patients plus importantes.

La phase IV a lieu après la commercialisation. Elle permet l'évaluation du rapport bénéfice/risque à la fois sur des populations plus importantes et sur des populations ciblées.

- Le temps des procédures administratives (demande d'AMM, remboursement, prix...)

De nombreuses molécules et certains médicaments sont écartés à chaque étape de ce processus.

AMM (Autorisation de mise sur le marché)

La commercialisation d'un médicament nécessite l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) (41).

Cette AMM est attribuée par une commission d'évaluation scientifique aux conditions que le futur médicament s'inscrive dans une stratégie thérapeutique et réponde aux 3 normes suivantes : qualité, sécurité et efficacité.

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché est déposé par les entreprises (42). Il comprend les données concernant la fabrication du principe actif et du produit fini ainsi que les contrôles existants au cours des étapes de fabrication (qualité), les éléments non cliniques rattachés à la toxicité, pharmacocinétique et pharmacologique (sécurité) et les éléments cliniques (efficacité).

Le rapport bénéfice/risque est évalué par les autorités compétentes. Si le médicament-candidat montre une balance en faveur du bénéfice avec une assurance de sécurité du patient, une AMM - comprenant les indications thérapeutiques, les précautions d'emploi, les modalités d'administration, les contre indications - est accordée pour une durée de 5 ans avec renouvellement sans limite de durée sauf s'il y a obligation de réévaluer le rapport bénéfice/risque.

Ce dernier est revu régulièrement en fonction de la collecte de données actualisées de pharmacovigilance pendant la phase de commercialisation du médicament.

A titre d'exemple, une AMM peut subir des modifications (par ajout ou suppression d'indications thérapeutiques), pouvant même aller jusqu'à une suspension. Dans ce dernier cas, de nouvelles données scientifiques sont alors apportées par le laboratoire possesseur de l'AMM conduisant à une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Si ce rapport penche à nouveau vers les bénéfices, l'AMM reprend et le médicament peut poursuivre sa commercialisation. Si ce n'est pas le cas, l'AMM est retirée.

Le médicament peut aussi ne pas être commercialisé après l'AMM. Dans ce cas, il perd son AMM au bout de 5 ans.

L'AMM est accompagnée de 3 documents :

- Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) ;
- La notice d'information à destination du patient ;
- L'étiquetage.

Il est à noter que la durée de validité d'un brevet pharmaceutique déposé par le titulaire de l'AMM est de 20 ans à partir du dépôt du dossier (art L611-2 du code de propriété intellectuelle). Dans la pratique, la période réelle de brevet après l'obtention de l'AMM est souvent ramenée à 7 à 12 ans (43).

Depuis 1995, afin d'éviter cet inconvénient majeur, un CCP (certificat complémentaire de protection) demandé par les fabricants permet la prolongation de la protection du médicament pendant 5 ans supplémentaires. Une des conditions de son obtention est d'en faire la demande dans les 6 mois suivant l'octroi de l'AMM.

Procédures d'obtention d'AMM

Plusieurs procédures d'obtention d'AMM existent (44).

- AMM nationale (limitée au territoire national)

L'ANSM est chargée de la demande. Elle est peu utilisée. Actuellement, l'homéopathie et des médicaments génériques qui représentent 90% de ces AMMs nationales entrent essentiellement dans ce cadre.

- AMM selon une procédure européenne

Procédure centralisée

Le règlement 726/2004/CE régit cette procédure. Elle est basée sur une demande unique dont le dossier est déposé par le laboratoire auprès de l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency- EMA), basée

actuellement à Londres. Un rapport d'évaluation avec le laboratoire et le CHMP (Committee for Human Medicinal Products) est rédigé par 2 états membres qui ont été désignés (ce sont le rapporteur et le corapporteur). C'est à la commission européenne basée à Bruxelles à qui appartient la décision finale administrative.

L'AMM est unique et permet de pénétrer l'ensemble du marché de l'UE. Le RCP, la notice, les conditionnements ainsi que la marque sont également uniques.

Cette procédure concerne les médicaments issus de thérapies innovantes, biotechnologies, de nouvelles substances dans les domaines suivants (cancer, maladies neuro-dégénératives, SIDA, diabète), les médicaments orphelins pour lesquels elle est obligatoire.

Procédure de reconnaissance mutuelle

La directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE régissent cette procédure. Une AMM initiale est délivrée par l'autorité compétente d'un état membre de l'UE suite au dépôt du dossier par le laboratoire. Cet état membre devient l'état membre de référence pour toute la continuité de la procédure (appelé RMS).

Quand l'autorisation initiale est octroyée dans cet état membre, elle est également valable dans les autres états membres.

Cette procédure est obligatoire pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un état membre.

Procédure décentralisée

La directive 2004/27/CE régit la mise en place de cette procédure. Un dossier est déposé par le laboratoire simultanément auprès de tous les pays que vise le laboratoire demandeur.

L'industriel demandeur choisit un RMS qui est chargé de mener l'évaluation. Dans le cas où l'autorisation est octroyée, elle l'est en même temps dans les autres états membres.

AMM du baclofène

Le Lioresal®, princeps du baclofène, est commercialisé en France depuis 1974.

L'AMM du baclofène (Lioresal®) date du 16 décembre 1997. Elle a été demandée par le laboratoire Novartis Pharma S.A.S suite à une procédure nationale. Le Lioresal® relève de la liste I et est remboursé à 30% (SMR modéré).

Le baclofène est indiqué dans le traitement :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques ;
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique);
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

Le patient doit suivre un traitement progressif (au début en 2 à 3 prises 15 mg par jour et ensuite une possible augmentation de 15 mg tous les 3 à 4 jours). La posologie de 75 mg par jour maximum est recommandée.

Le milieu hospitalier constitue un cas à part où des doses journalières de 100 à 120mg peuvent être administrées.

Depuis 2011, le libellé d'AMM du Lioresal® a été modifié pour inclure les indications pour les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans. Cependant, l'utilisation du baclofène dans ces mêmes indications pour la population pédiatrique était déjà répertoriée dans l'ancien RCP. Par conséquent, ce nouveau libellé d'AMM ne constitue pas en tant que tel une extension d'indication.

Pour la population pédiatrique (6 à 18 ans), les indications du baclofène sont les suivantes:

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébro vasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative);
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spirale spastique , une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.

Commercialisé depuis 1974 par le laboratoire Novartis Pharma S.A.S sous le nom de Lioresal®, il a été génériqué en 2006 par le laboratoire Sanofi Aventis France (Baclofène Zentiva).

b. Prescription hors AMM

Définition

Les prescriptions hors AMM s'adressent à toutes les prescriptions qui se situent en dehors du cadre du RCP (résumé des caractéristiques du produit) d'un médicament. Les rubriques "indications et posologie du RCP" ainsi que les populations particulières pouvant entraîner des limites d'utilisation dans un RCP, souvent par manque d'éléments complémentaires nécessaires, sont surtout concernées.

Fréquence

15 à 20% des prescriptions totales incluant toutes les spécialités sont concernées par les prescriptions hors AMM (45).

En 2013 cela concernait 19% des prescriptions dans le domaine de la médecine générale (46). Ce chiffre peut atteindre 37,6% pour la population pédiatrique (47).

D'autres spécialités comme la réanimation ou la cancérologie sont également fortement concernées.

Conséquences

– Pour les médecins (48)

La législation est explicite en ce qui concerne la prescription hors AMM. Il n'existe pas de texte ni principe interdisant à un médecin de prescrire hors AMM.

L'article R.4127-8 du Code de la santé publique rappelle ce principe :

"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.

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".

L'article L.162-2 du code la sécurité sociale rappelle également ce principe:

"Dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription du médecin, le secret professionnel, le paiement direct des honoraires par le malade, la liberté d'installation du médecin."

Mais l'article R.4127-40 du Code de la santé publique (déontologie) prévoit:

"Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et les interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié."

tandis que l'article L.1110-5 du Code de la santé publique indique que chaque personne:

"a le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées."

Les prescriptions hors AMM ont été encadrées plus sévèrement suite aux conséquences de l'affaire Médiateur.

L'article L.5121-12-1 du code de santé publique, modifié par la loi n° 2014-892 du 8 août 2014-art 10, apporte les précisions suivantes:

- Le hors AMM doit être choisi uniquement dans le cas d'un manque d'une alternative d'un autre médicament qui aurait une autorisation de mise sur le marché ou une autorisation temporaire d'utilisation;
- Spécification de la mention hors AMM sur l'ordonnance;
- Informations données au patient concernant la prise en charge par l'assurance maladie;
- Informations données au patient concernant les bénéfices et risques attendus;
- Justification des motifs de la prescription dans le dossier médical.

En ce qui concerne le baclofène, la justification des motifs de prescription peut être difficile à prouver. D'autres alternatives médicamenteuses plus traditionnelles existent et pourraient être prescrites par le médecin. Néanmoins le praticien peut estimer celles-ci inadéquates à l'amélioration de l'état de santé du patient.

En supplément, la mention "Hors AMM NR" (non remboursable) doit être spécifiée sur l'ordonnance par le prescripteur, ce que rappellent les articles L.162-4 CSS et R.162-1-7 du CSS.

Force est de constater qu'en pratique les prescripteurs ne le font que très exceptionnellement.

Si un incident est lié à la prescription hors AMM, le médecin peut voir sa responsabilité engagée incluant des risques de condamnation. On parle de responsabilité civile ou administrative, pénale et disciplinaire (49).

La responsabilité civile ou administrative peut être engagée si la justification à proprement dit de prescription hors AMM par le médecin ou le respect de l'obligation d'information sont jugés insuffisants par le tribunal. Le patient peut alors percevoir des dommages et intérêts.

En cas d'atteinte involontaire à l'intégrité ou à la vie d'un individu se traduisant par une ITT (incapacité temporaire totale) de plus de 3 mois, la responsabilité pénale est engagée. Des peines telles que des amendes, des peines de prison rarement sans sursis, inscription au casier judiciaire peuvent être prononcées. Le médecin peut aussi être condamné à payer des dommages et intérêts au patient

La responsabilité ordinale peut être engagée en cas de risque injustifié imputé au médecin (article 40 du code de déontologie médicale). Dans ce cas, ce sont des blâmes, des interdictions temporaires ou permanentes d'exercice, et même une radiation de l'ordre des médecins qui peuvent être prononcés.

– Pour les pharmaciens

La responsabilité du pharmacien, lors d'une prescription hors AMM, est posée.

Un des devoirs du pharmacien est la vérification de la prescription qu'il a en charge d'exécuter et sa responsabilité est donc engagée dans la dispensation. En effet, le pharmacien a "un devoir de vigilance". L'article R.4235-48 du CSP prévoit l'obligation pour le professionnel d'effectuer la dispensation dans son intégralité c'est-à-dire : "sa délivrance mais aussi l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament."

Le pharmacien a la possibilité d'utiliser les logiciels pour l'aider et vérifier s'il peut s'agir ou non d'un médicament prescrit hors AMM. Dans la pratique, en général le pharmacien ne peut connaître l'indication en lien avec la prescription du médecin si la mention " prescription hors AMM" n'est pas notée sur l'ordonnance. Des anomalies concernant des posologies trop élevées ou à destination de patients non inclus dans une indication donnée peuvent cependant être identifiées.

Dans ces cas évoqués, le pharmacien doit contacter le médecin et vérifier auprès de lui le maintien de la prescription, la dispensation étant sous la responsabilité du pharmacien. In fine, en vertu de l'article R.4235-61 du CSP, le pharmacien se doit de

refuser de dispenser un médicament, en informant le prescripteur, quand la santé du patient lui semble l'exiger. Dans ce cas, il doit le noter sur l'ordonnance.

– Pour les industriels

Les industriels de santé ont l'obligation de veiller au bon usage du médicament. Ce bon usage inclut le respect de l'AMM, la prise de mesures adéquates si les industriels constatent un non-respect par les différents professionnels de santé et la remontée de ces données auprès de l'ANSM (article L.162-17-4 3° du CSS).

Des mesures pour la prévention de la prescription hors AMM doivent être prises par les industriels et ces derniers peuvent être sanctionnés s'ils ne respectent pas cette obligation.

D'autres obligations concernent les fabricants, ce sont des obligations en matière de pharmacovigilance et pour ce fait un système de pharmacovigilance doit être mis en place. Ce système a pour rôle de recueillir et d'évaluer les effets indésirables pour prévenir et réduire les risques. Les effets indésirables imputables à un médicament doivent être signalés sans délai.

– Pour l'assurance maladie

La prise en charge par l'assurance maladie des médicaments prescrits est à mettre en lien avec l'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Cette prise en charge est indépendante de la liberté de prescription médicale.

Les articles L.162-17 et L.5123-2 du CSP prévoient les conditions de prise en charge:

- le cadre de l'AMM limite la prise en charge;
- seuls les médicaments prescrits faisant partie des listes établies par arrêté font l'objet d'une prise en charge.

Les médicaments hors AMM ne sont donc pas pris en charge par l'assurance maladie.

– Pour les patients

Comme nous venons de voir précédemment, les médicaments prescrits hors AMM ne sont donc pas considérés comme remboursables par l'assurance maladie (articles R.163-8 et suivants du CSS). En l'occurrence, le patient doit payer lui-même, sans remboursement possible, le médicament prescrit hors AMM. Néanmoins, dans le cas du baclofène, le prescripteur spécifie très rarement la mention "hors AMM NR", ce qui permettait au patient de bénéficier au patient de bénéficier du remboursement.

– Pour le suivi de pharmacovigilance

Ainsi que pour n'importe quel médicament hors AMM, un manque de recueil et surveillance des effets indésirables du baclofène est constaté, ceci à des posologies élevées chez des patients alcoolo-dépendants (moins de 0,5% des cas seraient déclarés) (50).

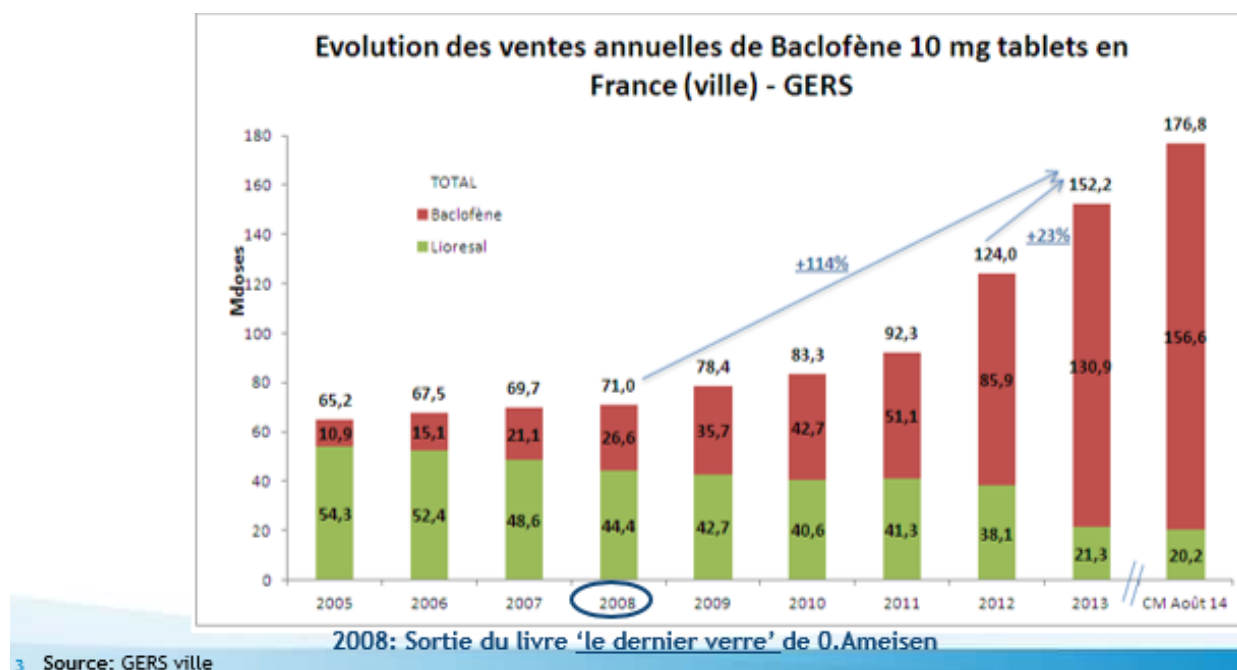
En 2011, les conclusions du CT (comité technique) de pharmacovigilance concernant ce suivi dans le cas de l'alcoolo-dépendance traduisent ce problème. Ainsi le rapport du comité précise : *" les effets indésirables observées du baclofène ne remettent pas en question la poursuite de son utilisation, mais l'absence d'autorisation de mise sur le marché entraîne probablement une sous-notification très importante des effets secondaires, ce qui représente un frein au bon suivi et à une bonne connaissance du profil de sécurité du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance."*

Evolution des ventes de Baclofène

Les ventes du baclofène ont suivi les effets d'annonce médiatique concernant ce médicament. En effet, suite à la publication du livre du Dr Olivier Ameisen "Le dernier verre" en 2008, les ventes annuelles de baclofène 10mg comprimé ont augmenté exponentiellement en France à partir de cette date. Elles ont notamment progressé de + 114% entre 2008 et 2013 (données GERS ville) (figure 5). De même, suite au point d'information favorable de l'ANSM sur le baclofène en 2012, les ventes ont progressé de + 23% dans l'année suivante, entre 2012 et 2013 (51).

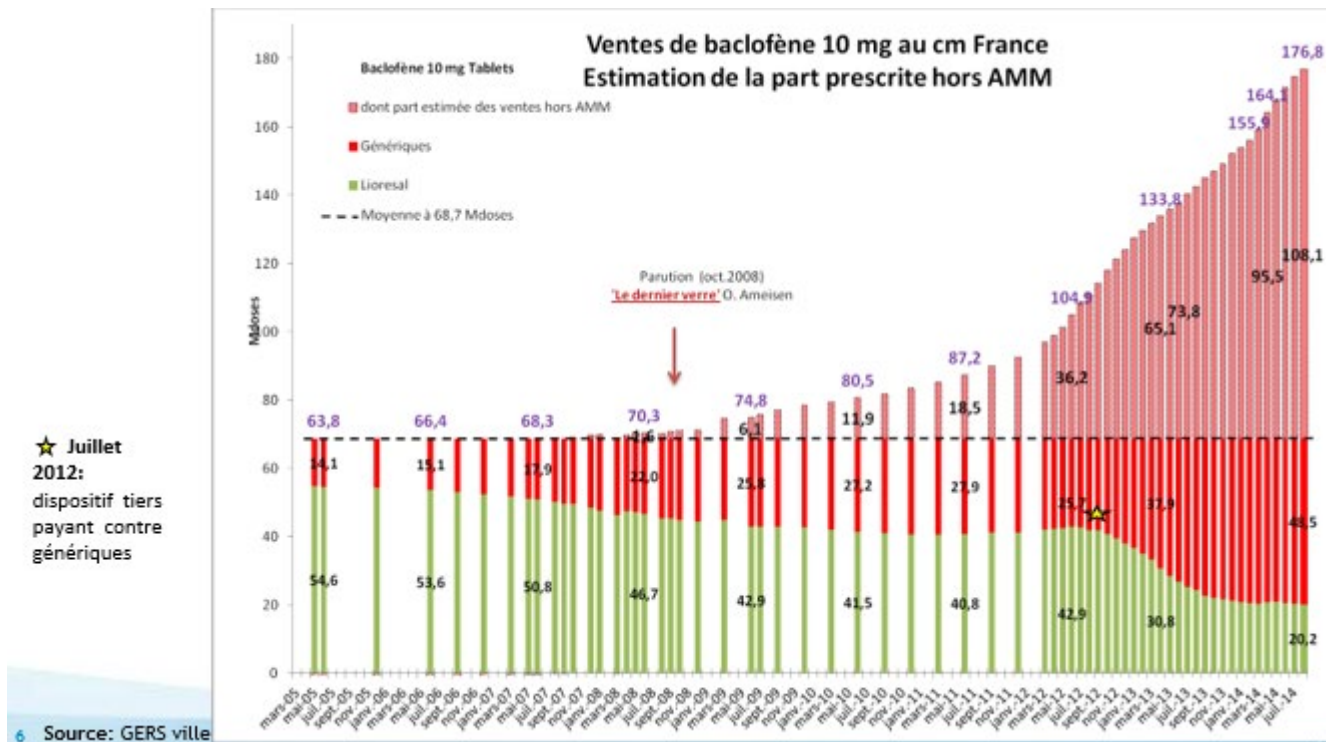
Il est à noter que la proportion entre le Lioresal® et son générique passe de 83%/17% en 2005 à l'inverse en 2013 (14%/86%). En effet il connaît une forte décroissance depuis 2012 (coïncidence avec la mise en place du dispositif tiers payant contre génériques).

Figure 5 : Marché de l'alcoolodépendance France- GERS Août 2014



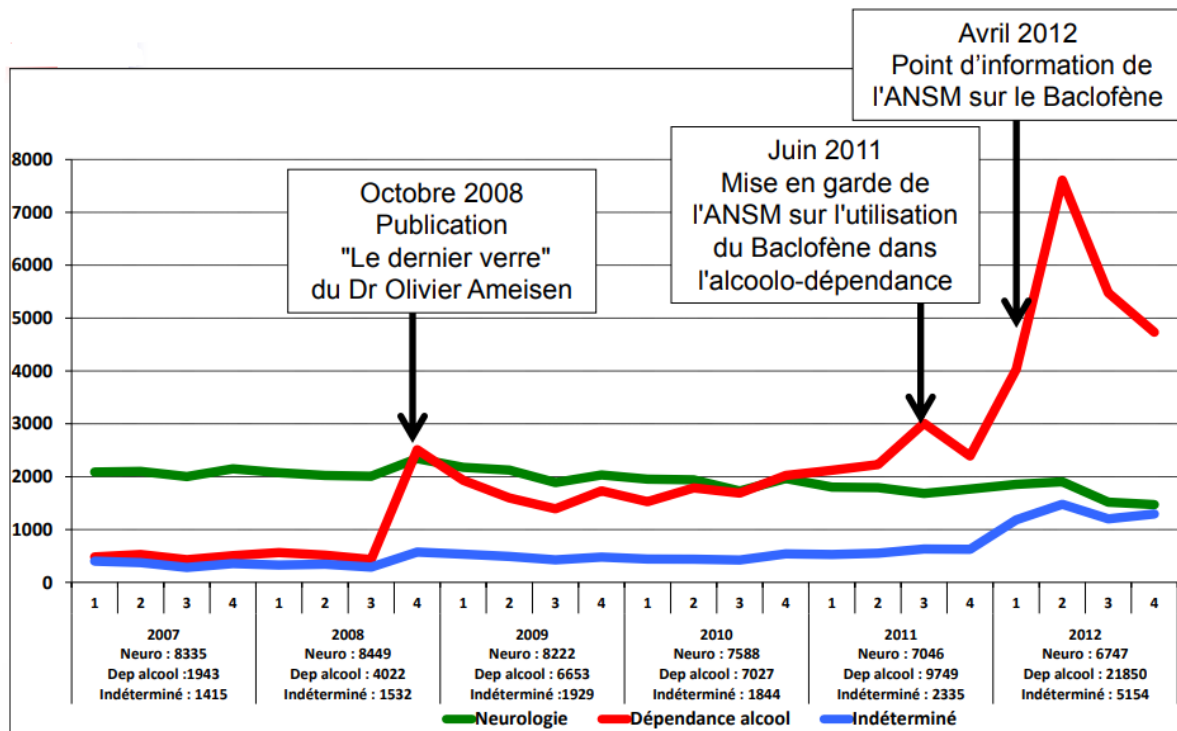
Si on s'attarde sur la part du baclofène prescrit hors AMM, on constate une forte augmentation de cette part. La progression des ventes de baclofène est donc à mettre en parallèle avec sa prescription hors AMM (figure 6). En juillet 2014, on estime à 108 Millions le nombre de doses de baclofène vendues dans le traitement de la dépendance à l'alcool, soit près de 69% des ventes de génériques (51).

Figure 6 : Marché de l'alcool-dépendance France- GERS Août 2014



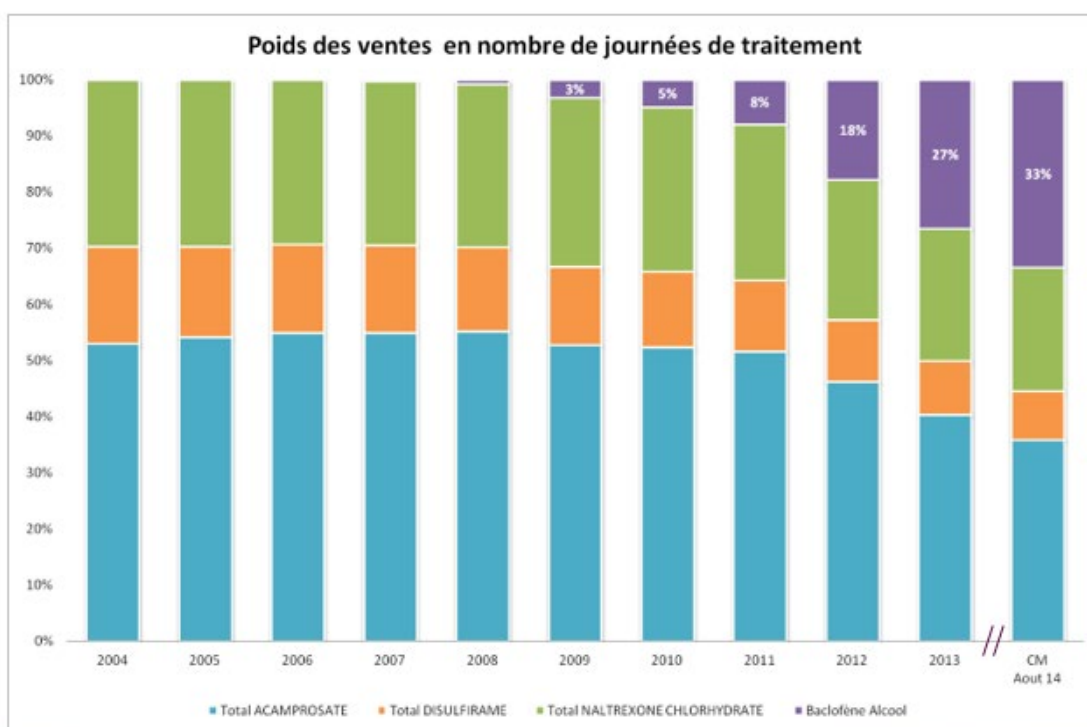
Enfin l'évolution du nombre de personnes (figure 7) démarrant un traitement de baclofène en fonction du motif de consommation coïncide avec les annonces médiatiques. Un premier pic est constaté suite à la publication du livre du Dr Ameisen, ce qui prouve bien l'espoir qu'a suscité ce médicament pour les malades. Si on s'intéresse plus précisément au pic en 2012 consécutif au point d'information positif de l'ANSM, on s'aperçoit que 64% des patients démarrant un traitement le font dans le cadre de l'alcool-dépendance en prescription hors AMM alors que seulement 19% de patients le démarrent pour une utilisation en neurologie sous une prescription classique sous AMM (52).

Figure 7 : Evolution du nombre de personnes initiant un traitement de baclofène selon le motif de consommation (données du SNIRAM, point de vue de la CNATMS))



De plus, la part de baclofène dans l'ensemble du marché des traitements de la dépendance à l'alcool a augmenté à partir de 2008 (51) (figure 8). On est passé de 3% en 2009 à 33% en 2014. Le baclofène a donc pris une place importante dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Figure 8 : Evolution du poids des ventes des différents traitements de la dépendance à l'alcool dont le baclofène (Gers ville – Aout 2014)



12 Source: GERS ville

www.ethypharm.com

c. Prescription RTU

Définition d'une RTU

La RTU, recommandation temporaire d'utilisation, a pour but l'encadrement et la sécurisation de la prescription d'une spécialité, ceci dans le cas où l'indication ou les conditions d'utilisation ne sont pas prévues dans le cadre de l'AMM. Ce médicament est considéré comme indispensable par le prescripteur afin que l'état clinique du patient soit stabilisé ou amélioré.

Elle a pour but de satisfaire un manque thérapeutique à condition que le rapport bénéfique/risque du médicament soit jugé satisfaisant par l'ANSM. Un suivi des patients traités doit alors être effectué.

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a créé l'article L.5121-12-1 dans le CSP qui précise les conditions de l'obtention d'une RTU.

Cet article a été modifié par l'article 10 de la loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014.

Les RTUs sont élaborées par l'ANSM et font partie d'une procédure dérogatoire exceptionnelle. Elles sont renouvelables, ont une durée limitée à 3 ans.

Les principaux objectifs d'une RTU sont les suivants (53) :

- Encadrement d'une prescription hors AMM qui est médicalement justifiée ;
- Enrichissement des données sur le rapport bénéfice/risque du produit par le suivi des patients ;
- Encouragement des laboratoires à procéder à une modification ou une extension d'AMM.

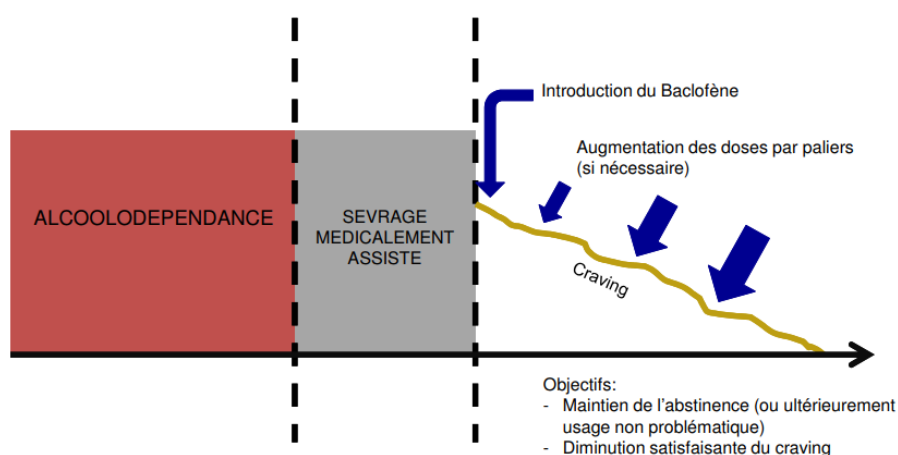
RTU pour le baclofène

Une RTU initiale pour le baclofène a été accordée par l'ANSM le 14 mars 2014 (32).

L'utilisation du baclofène est encadrée dans 2 indications suivantes (hors du champ d'application de son AMM) (54):

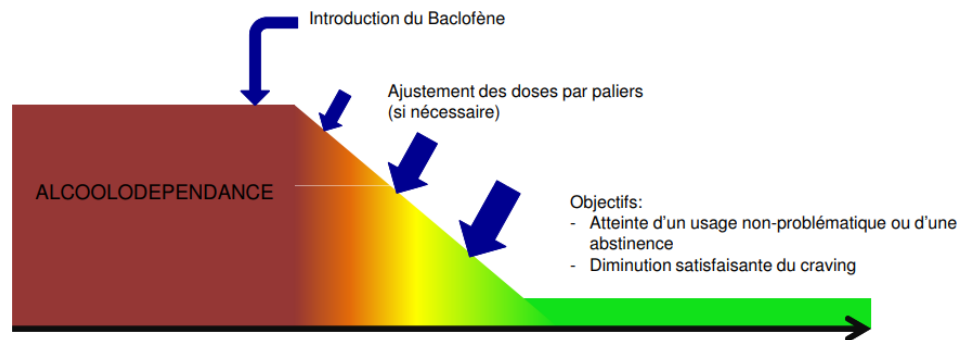
- Suite au sevrage de patients alcooliques, maintenir l'abstinence (figure 9)

Figure 9 : Stratégie 1 – Aide au maintien d'abstinence après un sevrage



- Diminution importante de la consommation alcoolique jusqu'à obtenir un niveau jugé faible défini par l'organisation mondiale de la santé, ceci pour des patients alcoolo-dépendants en situation d'échec pour les autres traitements disponibles (figure 10).

Figure 10 : Stratégie 2 – Aide à la réduction progressive de consommation



Quelles sont les modalités d'accès à la RTU du baclofène (55)?

Les modalités d'accès à la RTU du baclofène sont les suivantes :

- Patients majeurs;
- Echec préalable des traitements autorisés pour maintien d'abstinence ou réduction de consommation;
- Information orale et remise de la note d'information sur la nature hors AMM du baclofène et les risques qui en découlent, et sur l'interdiction de conduire en phase de titration;
- Contraception efficace pour les femmes
- Suivi psycho social.

Quelles sont les contre-indications pour le baclofène sous RTU?

Les contre-indications du baclofène sous RTU sont :

- Mineurs;
- Femmes enceintes;
- Situation sociale rendant le suivi aléatoire;
- Conducteurs de machine ou voiture pendant la phase de titration;
- Certaines comorbidités psychiatriques : psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère - les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée;
- Addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool;
- Insuffisances rénale, cardiaque, pulmonaire ou hépatique sévère;
- Epilepsie ou crise convulsive;
- Autres : maladie de Parkinson, Porphyrurie, Intolérance au baclofène.

Administration et posologies du baclofène sous RTU

L'administration du traitement nécessite une phase de titration. Cette phase consiste en une progression posologique. La posologie débute à 15 mg/jour suivie par une augmentation progressive, ceci par paliers de 2 à 3 jours (+ 5mg/jour, puis + 10mg/jour). Le médecin se doit de suivre l'obtention d'un effet clinique et doit surveiller la survenue d'éventuels effets indésirables. Lorsque la posologie de 120 mg est atteinte, le même prescripteur doit demander l'avis à un de ses collègues en charge de l'alcool-dépendance. En cas d'avis positif, la progression peut continuer jusqu'à 180 mg/jour. A ce stade, il ya nécessité d'un avis collégial au sein d'un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie. Dans tous les cas, la posologie de 300 mg/jour ne sera jamais dépassée. Le but est d'obtenir une réponse clinique et une bonne tolérance avec la dose la plus faible.

Quand l'objectif est atteint et que le sevrage est stabilisé pendant au moins 2 à 3 mois, le médecin doit entamer une phase de diminution posologique jusqu'à ce que le patient soit stabilisé avec la dose minimale efficace.

De même pour les patients pour lesquels aucune amélioration n'a été constatée, il sera procédé de la même façon afin d'éviter le phénomène de sevrage.

La diminution sera toujours lente et l'arrêt brutal est à proscrire.

Obligations des prescripteurs

Les praticiens, lorsqu'ils prescrivent un médicament dans le cadre d'une RTU, doivent suivre un protocole de suivi.

En particulier, concernant le patient lui-même, ils doivent s'engager à une information du malade signalant qu'il ne s'agit pas d'une prescription conforme à une AMM, et notamment expliquer au malade que le médecin a prescrit ce médicament car il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Il doit également l'avertir des risques potentiels, des contraintes et des bénéfices possibles et mentionner les conditions de prise en charge de l'assurance maladie.

Afin de respecter le protocole, le médecin prescripteur a obligation de déclarer les effets indésirables imputables à ce traitement via le formulaire de signalement.

Une fiche d'initiation de traitement doit être également remplie via le portail. Dans cette fiche, des questions sont posées. Il s'agit de résultats d'analyses biologiques (gamma-GT, transaminases..) ainsi que le score de craving. Ces questions sont nécessaires pour vérifier l'adéquation du patient aux critères de prescription.

Enfin une ordonnance comportant la mention "Prescription sous RTU" pour un mois de traitement sera rédigée ainsi qu'une attestation mensuelle de traitement.

Le prescripteur doit donc d'abord s'inscrire sur le portail sécurisé électronique <https://www.rtubaclofene.org>. Les patients sont identifiés par un numéro d'entrée dans la RTU.

Le suivi du patient comprend des visites régulières tous les 15 jours au maximum. Lors de chaque visite, le médecin a en charge de :

- S'identifier sur le portail électronique et remplir les données demandées : évaluation du craving à partir d'une échelle analogique, vérifier la consommation d'alcool selon les critères OMS, résultats des gamma-GT et transaminases, survenue éventuelle d'effets indésirables ;
- S'assurer qu'aucune nouvelle contre-indication n'est apparue ;

- Une nouvelle ordonnance est rédigée pour une durée d'un mois ;
- Une attestation mensuelle de traitement est remise au patient.

Une attention particulière doit être portée aux effets indésirables pouvant éventuellement survenir pendant le traitement. Les prescripteurs ont obligation de les signaler sur le portail électronique de la RTU mais aussi au CRPV. Certains effets indésirables sont à surveiller plus spécifiquement. Il s'agit d'accidents sur la voie publique, chutes, fractures, troubles psychiques, coma, décompensation maniaque.

Obligations des patients

Les patients avec une prescription du baclofène sous RTU sont astreints à un suivi :

- Pendant la phase de titration, une consultation à J7 après le début du traitement puis un suivi tous les 15 jours (consultation classique et/ou téléphonique en fonction de la variabilité interindividuelle en termes de tolérance et d'efficacité) sont nécessaires ;
- Quand le patient est stabilisé, un suivi au moins mensuel est préconisé jusqu'à l'arrêt du traitement qui doit se faire de façon progressive.

Les patients sont inscrits sur le portail sécurisé <https://www.rtubaclofene.org>

Ils bénéficient avec l'application de la loi " Informatique et libertés" d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU et peuvent en faire la demande à leur médecin. Mais si le patient est contre le traitement de ses données personnelles, il ne pourra pas bénéficier de la prescription sous RTU.

Assurance Maladie

Le baclofène a bénéficié d'un remboursement au taux de 30% depuis le 6 juin 2014 (soit 3 mois après l'autorisation de la RTU) (128)

L'article L 162-17-2-1 du code de la Sécurité Sociale concernant les spécialités bénéficiant sous RTU prévoit le remboursement possible.

L'Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis positif en raison des points suivants (118) :

- La pathologie traitée est jugée sévère ;
- Les malades pour lesquels aucun traitement n'a été efficace, ont comme seule alternative la prescription du baclofène.

Cependant, la réévaluation du remboursement est possible selon les données des études cliniques à venir.

Obligations des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques doivent:

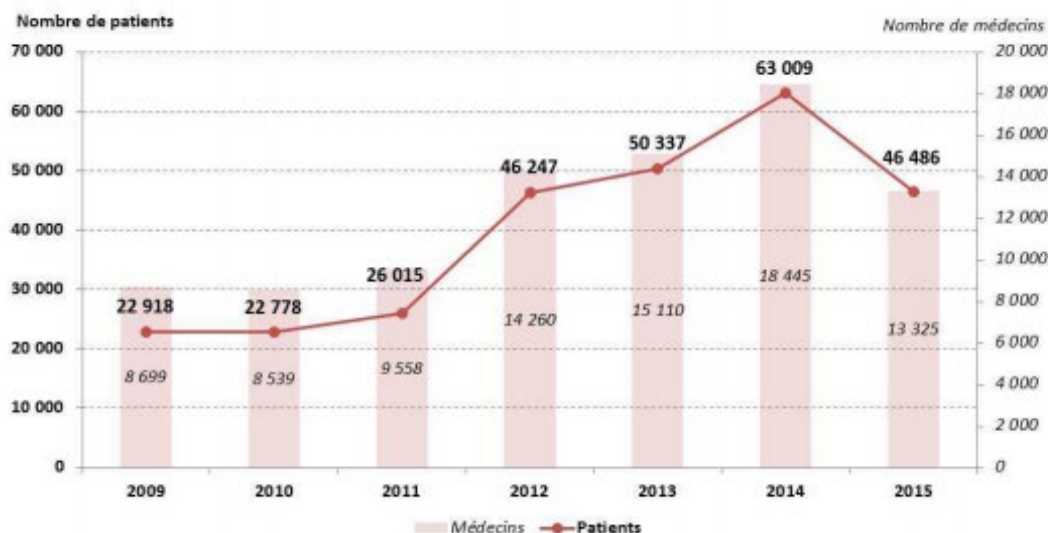
- Inciter les médecins à participer à la RTU (plutôt que le recours à l'utilisation hors AMM) ainsi que recueillir toutes les données ;
- Financer le suivi des patients. Ce financement se fait en fonction de la part de marché du baclofène (Lioresal® et le générique) ;
- S'assurer que le suivi des patients s'effectue dans le respect du protocole de la RTU ;
- Exécuter le recueil de toutes les données concernant le suivi des malades. La cellule Baclofène de la société de service Lincoln est chargée d'analyser ces données. In fine, le laboratoire reste le seul responsable. L'ANSM prévoit de publier une synthèse des données à la fréquence de tous les 6 mois et notamment à la fin de la RTU ;
- Informer l'ANSM de toute nouvelle donnée de nature à modifier le rapport bénéfice/risque ;
- Contribuer au bon usage du médicament notamment en veillant qu'il soit prescrit dans le respect de sa RTU; lorsqu'il constate des prescriptions non conformes au bon usage, ils doivent en aviser l'ANSM (Article L 5121-14-3).

Adhésions des médecins et des patients à la RTU

Le nombre de patients nouvellement traités tous usages a été en forte augmentation jusqu'en 2014 (+ 174%) avant de connaître un certain repli en 2015 (-

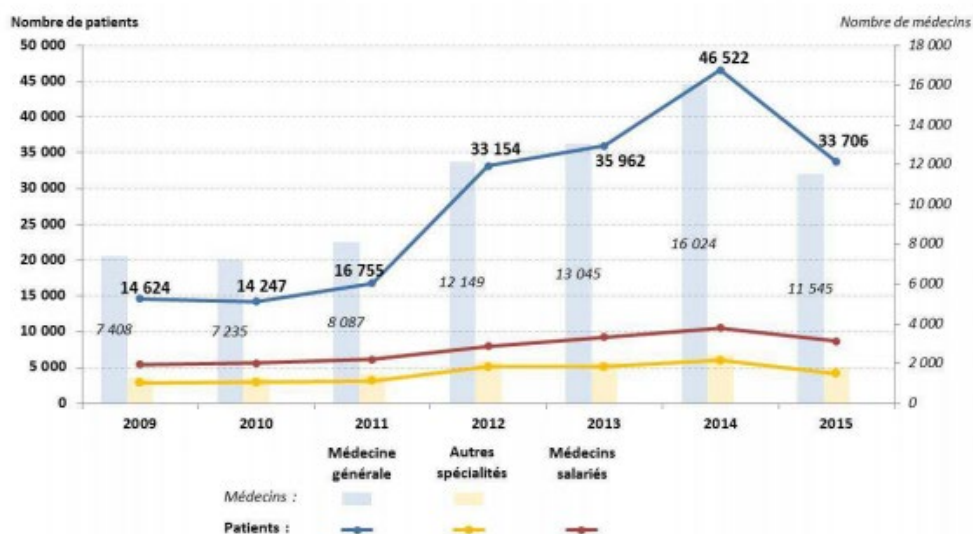
26%) suite à la RTU du baclofène (figure 11). L'évolution du nombre de médecins instaurant des traitements par baclofène a été parallèle (56). Cela montre une adhésion des patients et médecins à la RTU bien inférieure à celle attendue initialement.

Figure 11 : Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du baclofène entre 2009 et 2015 (baclofène en vie réelle)



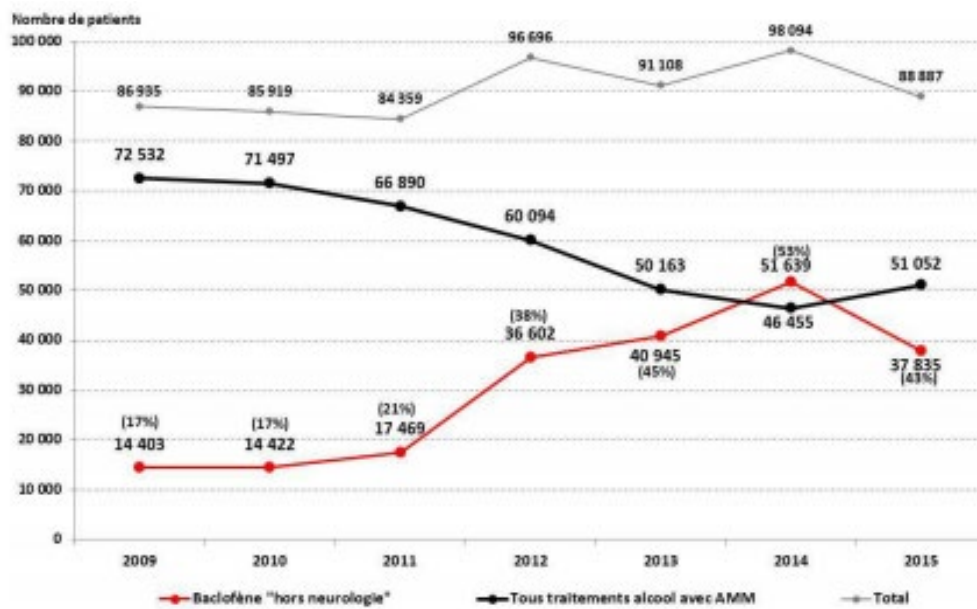
Les médecins qui ont principalement instauré le traitement du baclofène ont été principalement des médecins généralistes, des médecins salariés (hôpitaux, centres de santé) suivis de médecins d'autres spécialités (psychiatres, neurologues et rhumatologues) (figure 12) (56).

Figure 12 : Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du baclofène entre 2009 et 2015, par spécialité (baclofène en vie réelle).



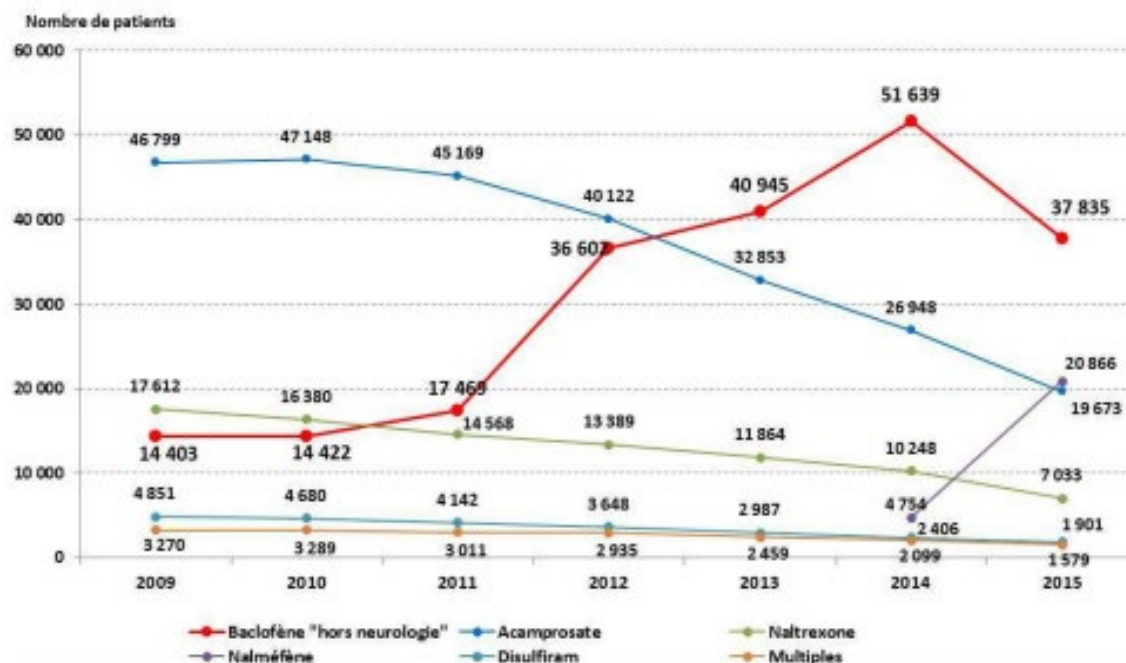
Si on s'intéresse aux instaurations de traitement des problèmes d'alcool par des molécules autorisées (54), la part du baclofène par rapport à la totalité des traitements avec AMM a subi une augmentation croissante entre 2009 et 2014 (17% en 2009 et 2010; 53% en 2014). Puis on constate une baisse de cette part en 2015 (43%) (figure 13).

Figure 13 : Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène "hors neurologie" ou un des traitements AMM des problèmes d'alcool entre 2009 et 2015 baclofène en vie réelle)



Cette baisse en 2015 peut être aussi reliée à la mise sur le marché du Nalméfène en 2014 qui atteint 23% des instaurations en 2015 (figure 14) (56).

Figure 14 : Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène "hors neurologie" ou un traitement AMM des problèmes d'alcool(traitement par traitement) en France entre 2009 et 2015 (baclofène en vie réelle).



Evolution des ventes du baclofène

Les ventes de baclofène ont progressé jusqu'en 2014, puis elles se sont tassées en 2015, malgré l'entrée en vigueur de la RTU et contrairement à ce qui était attendu. Selon le compte rendu de l'ANSM de décembre 2015, une baisse de 7% du nombre de comprimés est à noter par rapport à 2015. La chute s'est poursuivie les années suivantes.

Le tableau suivant réalisé à partir des chiffres de la société OpenHealth (spécialisée dans la collecte et l'analyse des données de santé) nous montre ce phénomène (figure 15) (57).

Figure 15 : Evolution dans le temps du nombre de comprimés vendus dans l'indication du traitement des troubles de l'usage de l'alcool (données IAS OpenHealth)



Les chiffres du graphique correspondant aux événements marquants de l'histoire du baclofène

- 1) 9/10/2008 Publication du livre Le dernier verre par le Pr Ameisen
- 2) 8/02/2010 Publication de l'étude du Pr Ameisen et du Dr De Beaurepaire (71)
- 3) 6/06/2011 Mise en garde de l'AFSSAPS sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans l'alcolo-dépendance
- 4) 24/04/2012 Point d'information favorable de l'ANSM sur le baclofène
- 5) 08/04/2013 Publication du livre du Dr de Beaurepaire, Vérités et mensonges
- 6) 03/06/2013 Colloque baclofène à l'hôpital Cochin
- 7) 14/03/2014 Mise en place de la RTU concernant le baclofène par l'ANSM
- 8) 06/06/2014 Prise en charge du baclofène par la sécurité sociale

Comment expliquer ce manque d'engouement?

Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer la non adhésion des médecins et patients à la RTU.

En 2014, un médicament concurrent, Selincro (nalméfène), a fait son apparition également dans le traitement de l'alcool-dépendance (58). Certains points font que des prescripteurs peuvent le préférer au baclofène. Tout d'abord, il est beaucoup plus simple à prescrire. Contrairement au baclofène, il n'a pas fait l'objet de controverses et de plus il peut bénéficier d'une promotion, d'une formation auprès des médecins et donc d'une visibilité qui sont interdites au baclofène étant donné qu'il est générique.

Il est également possible que le problème vienne de la RTU elle-même. Selon certains auteurs, notamment les Pr Jaury et Dr de Beaurepaire, la question "La RTU est-elle en train « d'assassiner » le baclofène?" est posée (59). Selon eux, cette première RTU serait trop restrictive sur de nombreux plans. Une des contraintes est l'obligation de le prescrire seulement en deuxième intention. Une autre contrainte est l'exclusion des patients avec des troubles psychiatriques, ce qui apparaît injustifié pour de nombreux prescripteurs (60) et qui exclut de fait de nombreux patients avec un trouble de l'usage de l'alcool les privant d'une solution thérapeutique. Enfin les avis obligatoires à 120 mg et 180 mg ont pour risque de décourager les prescripteurs, surtout les médecins généralistes. En effet, ce sont historiquement les médecins généralistes qui sont à l'origine des prescriptions du baclofène. Or, dans le cadre de la RTU, ils sont contraints de demander l'avis d'un médecin spécialisé en addictologie ou au CSAPA. Une des conséquences est la réticence des patients à aller consulter un autre médecin alors qu'une relation de confiance s'est souvent installée entre le patient et le médecin. A cela peut s'ajouter la difficulté de trouver un médecin expert.

Une autre raison à ce manque d'engouement est le risque non négligeable d'échec de traitement en raison de ces paliers de doses. De façon générale, les patients ont souvent besoin d'une posologie supérieure à 120 mg pour arriver à l'indifférence face

à l'alcool. Or ces plafonnements constituent souvent un arrêt des soins pour de nombreux patients et donc un échec thérapeutique.

De plus, les praticiens s'insurgent souvent contre le côté non anonyme via le portail électronique. Les médecins peuvent avoir l'impression que leur capacité de jugement est niée par les autorités de santé et que ces mêmes autorités souhaitent mieux contrôler leurs prescriptions.

Enfin, les prescripteurs s'insurgent contre le côté administratif trop pesant. Rentrer les données sur internet, les contraintes énoncées précédemment sur le suivi des patients pouvaient constituer des freins à la motivation des praticiens. Ils mettent en avant leurs contraintes de temps et souhaiteraient un outil plus simple d'utilisation. Un meilleur suivi des effets indésirables leur paraît important néanmoins avec un dispositif plus souple et plus adapté à leur manière de travailler.

Le tableau suivant (tableau 3) regroupe les différents freins et motivations à l'adhésion à la RTU.

L'arrivée d'une RTU pour le baclofène a motivé certains praticiens indécis vis à vis du traitement. Pour d'autres, l'existence de la RTU n'a pas été un argument suffisant.

Beaucoup de praticiens ont été pris dans un dilemme qui est que, d'un côté ils voulaient adhérer à la RTU pour diverses raisons :

- La RTU est considérée comme un cadre plus sécuritaire pouvant conduire à une AMM ;
- Volonté de participer au suivi de pharmacovigilance ;
- Volonté de sortir de la prescription hors AMM inconfortable pour les médecins.

Mais que d'un autre côté, ils se trouvaient découragés de le faire devant l'importance des contraintes et contre-indications. Cette situation n'a pas été facilitée par le point d'information de l'ANSM du 20 mars 2015 (61) où l'ANSM " rappelle que toute utilisation du baclofène en dehors des situations cliniques couvertes par l'AMM ou la

RTU est fortement déconseillée et relève de l'entière et seule responsabilité des prescripteurs".

Tableau 3 : Motivations et freins à la prescription RTU du baclofène

Prescription de baclofène RTU	
Motivations	Freins
<p>-Opinion préalable favorable au baclofène</p> <p>- Prescripteur inconfortable avec le hors AMM</p> <p>- Rôle de la RTU perçue comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une autorisation ayant une valeur légale • Une sécurisation de la prescription par application du principe de précaution, encadrement du hors AMM nécessaire • Un guide de prescription • Une étude démographique de la prescription du baclofène : informations sur les caractéristiques des patients et des prescripteurs, amélioration des connaissances <p>- Volonté de participation à la pharmacovigilance</p> <p>- Soutien « lobbying » pour le baclofène, étape vers l'AMM</p> <p>- la RTU favorise l'information et le consentement des patients</p>	<p>- Opinion préalable défavorable du baclofène</p> <p>- Prescripteur à l'aise avec la prescription hors AMM</p> <p>- Rôle des RTU perçue comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte à la liberté de prescription • Une surveillance, un fichage, anxiété sur le devenir des données <p>- Gage insuffisant d'efficacité du traitement</p> <p>- Méfiance envers les institutions et la méthode d'élaboration → nie les compétences des prescripteurs</p> <p>- Prescripteur ayant déjà son propre protocole de prescription</p> <p>- Manque de communication et d'information des prescripteurs autour de la RTU → manque d'intérêt ou de temps pour se former</p> <p>- Contraintes trop importantes et en décalage avec la pratique préexistante → 2ème intention, contre-indications notamment psychiatriques, avis médicaux, dose maximale</p>

- Normalisation de la prescription et protection du baclofène	- Dispositif lourd, chronophage et inapplicable en pratique en médecine générale
---	--

Evolution de la RTU

Un point d'information, publié par l'ANSM le 20 mars 2015, dresse un bilan des 6 premiers mois d'utilisation de la RTU (61). L'ANSM constate que très peu de prescripteurs se sont inscrits sur le portail de cette RTU. En effet, seulement un peu plus de 5000 patients étaient enregistrés sur le portail. Ils seront 7000 entre 2014 et 2017.

Compte tenu de ce faible taux d'adhésion et pour simplifier le protocole RTU jugé trop complexe, l'ANSM a prolongé le 17 mars 2017 la RTU du baclofène dans l'alcool-dépendance pour une durée de 1 an (33). Ce renouvellement s'inscrit dans l'attente des résultats d'une étude CNATMS-ANSM portant sur la sécurité et des rapports définitifs de 2 études cliniques, Bacloville et Alpadir.

Le protocole a ainsi été révisé :

- Suppression du portail d'inclusion des patients ;
- Possibilité de prescrire le baclofène en première intention ;
- Suppression des seuils de prescription nécessitant l'avis d'un ou plusieurs confrères ;
- Plus de contre-indication absolue pour les patients présentant des troubles psychiatriques et des patients épileptiques, simplement une surveillance étroite est prévue.

Pour ce faire, l'ANSM a constitué un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) composé de médecins addictologues, généralistes et de psychiatres impliqués dans la prise en charge des patients alcool-dépendants (40).

Une étude épidémiologique conduite par la CNAMTS en collaboration avec l'ANSM et l'INSERM, concernant la période 2009-2015, montre une association entre la prise de baclofène à doses élevées et augmentation des risques d'hospitalisation et de décès (56).

Le baclofène augmenterait le risque d'hospitalisation de :

- 15% pour les doses comprises entre 75 et 180 mg/jour avec un risque de décès multiplié par 1,5
- 46% pour les doses supérieures à 180 mg/jour avec un risque de décès multiplié par 2,27

Il est à noter que les motifs de décès les plus fréquents associés au baclofène sont " un risque d'intoxication, d'épilepsie et de mort inexpliquée".

En conséquence de ces risques accrus, l'ANSM décide de revoir le protocole de la RTU et de limiter la posologie maximale à 80 mg/jour (38), en attendant les résultats des études cliniques Bacloville et Alpadir. La nouvelle version de la RTU est applicable à partir du 24 juillet 2017.

Les patients en cours de traitement recevant des doses supérieures à 80mg/jour doivent être revus par leurs médecins afin de diminuer progressivement sous surveillance étroite la posologie.

d. AMM pour le Baclocur

En avril 2017, le laboratoire Ethypharm a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le baclofène dans l'alcool-dépendance. Afin d'évaluer cette demande, l'ANSM a pris en compte les données cliniques, notamment Alpadir et Bacloville ainsi que les données de l'étude CNAMTS/INSERM/ANSM, les données de pharmacovigilance, les données de sécurité collectées dans le cadre de la RTU.

Un CSST constitué d'experts européens indépendants a été chargé d'examiner l'intégralité des données disponibles afin de disposer d'un avis externe sur le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement des patients alcool-dépendants.

L'ANSM a octroyé le 23 octobre 2018 une AMM pour le Baclocur (baclofène) 10mg, 20mg, 30mg et 40 mg dans l'alcool-dépendance (34). Ces 4 dosages proposés ont pour objectif de convenir aux posologies maximales pouvant être prescrites.

Le Baclocur est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool en complément d'un suivi psychosocial, après échec des autres traitements, chez l'adulte :

- Prescription par tout médecin ;
- Augmentation progressive des doses pour arriver une posologie optimale adaptée à chaque patient, correspondant à la dose la plus faible ;
- Posologie maximale de 80 mg/jour.

La France est le premier pays à accorder une AMM à une spécialité de baclofène. La mise à disposition de Baclocur devrait logiquement intervenir au second semestre de l'année 2019, après avoir obtenu l'agrément aux collectivités et l'avis de la commission de transparence auprès de la HAS puis un prix de remboursement auprès du Comité Economique des Produits de Santé.

De plus, Ethypharm assurera dès la mise sur le marché de Baclocur un suivi de son utilisation en vie réelle. Les dispositifs de pharmacovigilance (CRPV), d'addictovigilance (CEIP-A) et de toxicovigilance (CAP-TV) pourront également mieux observer l'utilisation du baclofène. dans le cadre de l'AMM.

En attendant la commercialisation du Baclocur, l'ANSM a décidé en septembre 2019 de renouveler la RTU du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance jusqu'au 17 septembre 2020 (soit 1 an supplémentaire) (62).

C. Influence des différents acteurs dans cette évolution

Médias

Le livre du Dr Olivier Ameisen, "Le dernier verre" (21) paru en 2008 a eu immédiatement un grand retentissement, celui de la découverte du traitement de l'alcoolisme.

L'histoire personnelle d'Olivier Ameisen présentait tous les ingrédients pour conduire à un emballement médiatique avant même que le débat scientifique ne s'installe:

- C'est un homme ayant traversé de nombreuses épreuves (cardiologue dont la vie est marquée par sa dépendance à l'alcool). Son courage face à la maladie force la sympathie ;

- C'est un médecin. Sa profession apporte une garantie de sérieux scientifique ;
- Il propose une solution simple face aux conséquences dramatiques que connaissent de nombreuses personnes alcooliques ;
- Il est incompris et est seul dans son combat contre l'alcoolisme. Les malades se reconnaissent dans son parcours.

Toutes ces conditions sont réunies pour qu'un débat s'installe dans un climat passionnel.

Le baclofène est décrit dans la presse comme étant un traitement miracle. Le journal Le Monde en 2009 titre " Contre l'alcool, le remède interdit" (63). "Le dernier verre", livre du Dr Ameisen, y est dépeint comme "un coup de tonnerre qui suscite de nombreux espoirs parmi les alcooliques".

Le baclofène fait parler de lui dans de nombreux articles- Le Point " Ce médecin cobaye qui a vaincu son alcoolisme" (65), Le Nouvel Observateur " Avec le baclofène, j'ai guéri en 18 jours" (63). Des témoignages de malades guéris grâce au baclofène se propagent.

De nombreux reportages sont également consacrés au baclofène. On peut citer France 2, Canal +. Olivier Ameisen multiplie les interventions dans les médias. Il est interviewé dans l'émission " C'est à vous", sur i télé, France Info. Le Dr de Beaurepaire intervient sur Europe 1, RTL, France Inter. Le magazine "Sciences et Avenir" parle du « phénomène baclofène » (66). Des témoignages " l'alcool était mon incendie et le baclofène fut l'extincteur" se mêlent à des avis d'expert.

De même, Paris Match traite de ce sujet avec des intervenants de renom : le Dr Ameisen, le Dr Lejoyeux (président de la SFA), ou encore le Dr De Beaurepaire (psychiatre).

Patients et associations

Les effets positifs spectaculaires sur lui-même rapportés par Olivier Ameisen vont susciter la demande du public. Car comme l'avait prédit le Dr de Beaurepaire, "le baclofène en alcoologie va se répandre comme une traînée de poudre". La pression va venir de la base, des patients et des généralistes.

La pression de prescription du baclofène va être importante de la part des patients et de leurs proches. Comme le note dans une interview pour Libération, le Dr Philippe Batel, psychiatre addictologue, "c'est la première fois que l'on entend des malades de l'alcool réclamer un traitement. Ce lobby de patients me paraît très positif".

Depuis la médiatisation du baclofène, des associations ont vu le jour. Elles sont formées de malades et médecins qui exposent leurs expériences concernant le baclofène. Au début de la médiatisation, les coordonnées des primo prescripteurs du baclofène y étaient partagées.

Ces associations ont pour but:

- De diffuser toutes les informations concernant le baclofène : nouvelles données scientifiques, interviews ou reportages dans les médias, suivi de la réglementation, formation des médecins
- Agir sur les autorités de santé ainsi que les pouvoirs publics et les médecins non prescripteurs pour intégrer ce traitement dans le suivi de l'alcoolodépendance
- Orienter les malades vers des médecins prescripteurs potentiels
- Recueillir tous les éléments concernant le baclofène. Ainsi l'association Baclofène a réalisé une enquête où 1085 témoignages ont été analysés

Parmi ces associations, on peut citer:

RESAB: Réseau Addictions Baclofène. Cette association a été créée en 2012 par plusieurs médecins déjà impliqués dans la prescription et l'étude du baclofène (67). Notons la présence du Dr de Beaurepaire et du Pr Philippe Jaury.

Elle est réservée aux professionnels de la santé et du social. Elle vise à regrouper et organiser les professionnels de santé et du social qui veulent développer leurs pratiques autour du baclofène et permettre son accès à tous ceux qui en ont besoin. Le site a pour but d'aider les prescripteurs en leur offrant des possibilités de formation, de mettre en place des programmes de recherche, et d'agir pour la reconnaissance du baclofène. Le RESAB a formé plus de 1600 médecins et pharmaciens dans 36 villes en France.

Aubes: forum d'entraide pour tous ceux qui veulent en finir avec l'alcool et autres dépendances grâce au baclofène (68). Cette association a été créée en 2010 à l'initiative d'un médecin généraliste et d'un groupe de patients. Les adhérents sont composés de 55% malades, 25% de proches et 20% de médecins.

Baclofène: Créée en 2011, cette association veut montrer que le médicament est un médicament sûr dans le cas du traitement de la maladie alcoolique (69) . Elle a réalisé en 2012 une grande enquête auprès des consommateurs de baclofène dans le cadre d'un traitement de leur alcoolo-dépendance. Les questions portaient notamment sur les doses de baclofène administrées et sur la consommation d'alcool des patients.

Baclozen: Le site est un site d'information pour rester zen face au baclofène.

Baclohelp: C'est une association qui a été créée en 2017 (70). Elle a lancé une pétition " Le baclofène sauve des vies, sauvons le baclofène". Elle s'est opposée à la décision de l'ANSM d'abaisser la dose maximale de baclofène autorisée pour l'alcoolo-dépendance à 80 mg/jour et a saisi le conseil d'Etat. Le conseil d'Etat a rejeté la demande d'annulation provenant de l'association.

Association Olivier Ameisen: Cette association a été créée en 2014 après la mort du Dr Ameisen (71). Elle a pour but la prévention et le traitement de l'addiction

Médecins

Les médecins se divisent entre anti et pro baclofène.

Les anti déplorent la manière non conventionnelle par laquelle le traitement par le baclofène a été connu et sont agacés par la médiatisation.

De plus, en raison de la nature plurifactorielle de la maladie, un traitement basé sur un médicament unique et miracle leur semble peu probable. Pour eux, le traitement

de l'alcool-dépendance ne peut pas être seulement médicamenteux. Ils ont la conviction que le seul traitement de l'alcool-dépendance est l'abstinence totale et définitive. Ils sont en effet consternés par l'affirmation des prescripteurs de baclofène selon laquelle les patients alcooliques sous baclofène pourraient envisager des niveaux de consommation d'alcool faibles plutôt que l'abstinence totale. C'est perçu comme totalement irresponsable.

De plus, ils dénoncent le manque de données cliniques concernant l'utilisation du baclofène à doses élevées. Pour eux, la médecine est une science qui se base sur des essais -"evidence-based medicine". Les témoignages s'appuyant sur le vécu des patients sous baclofène ne suffisent pas. Ils évoquent même la possibilité d'un puissant effet placebo médiatique.

Les plus réticents soulignent également les effets secondaires indésirables (syndrome des jambes sans repos, fatigue très importante et somnolence, vertiges et chutes, céphalées). Pour eux, son utilisation n'est pas aussi anodine qu'annoncée.

Les sociétés savantes de médecins spécialisés en addictologie sont réticentes à l'utilisation du baclofène. La conclusion du rapport de la Société Française d'Alcoologie publié en 2018 (72) est la suivante : " Au total, il est à ce moment encore difficile d'établir le rapport bénéfice/risque du baclofène de manière fiable et de proposer des conclusions claires quant à son utilisation pratique, en particulier en ce qui concerne les profils de patients susceptibles de mieux répondre à ce traitement. Son utilisation devrait se faire sous couvert d'une surveillance rapprochée et chez les patients pour lesquels les traitements mieux tolérés ont échoué. Vu l'état actuel des connaissances, le rapport bénéfice/risque est faible voire très modéré." Ces recommandations se posent en référence aux yeux de leurs confrères et ont conforté la réaction de défiance de l'ensemble de la profession médicale.

Les positions prudentes de l'Afssaps (ex-ANSM) peuvent aussi effrayer des potentiels prescripteurs, notamment ceux qui sont inconfortables avec le hors AMM souvent estimé comme illégal, ou la forme RTU jugée complexe. La réticence des médecins à prescrire du baclofène à leurs patients survient aussi dans une période post médiateur de défiance du hors AMM.

Ils préfèrent ainsi prescrire d'autres médicaments, notamment le SELINCRO (58) qui bénéficie d'une AMM et pour lequel les prescripteurs peuvent bénéficier d'une formation.

Enfin, la polémique semble discréditer le baclofène ce qui constitue un frein à la prescription.

Les pro baclofène estiment que la lenteur dans l'acceptation du baclofène est criminelle en raison des dégâts sanitaires causés par l'alcoolisme en France. Ils mettent en avant les 130 décès par jour dus à l'alcoolisme. Ils accusent les antis baclofène de priver les malades de chances de guérir.

Selon eux, il y a un besoin thérapeutique dans cette indication qui n'est pas couvert par les autres traitements. Le baclofène leur semble beaucoup plus efficace. Les nombreux patients attestant de l'efficacité du baclofène, les expériences de confrères, la littérature scientifique les confortent dans leur choix de prescription. Le Dr Renaud de Beaurepaire déclare faire plus confiance à sa propre expérience de clinicien qu'aux données scientifiques : "Les témoignages de très nombreux patients des bienfaits de ce médicament ne sont-ils pas plus importants que les résultats d'études cliniques?" ou encore "Quand des milliers de patients témoignent qu'ils ont guéri grâce à une molécule, c'est qu'il se passe quelque chose". Ils dénoncent une inertie clinique des autorités de santé et considèrent que ces mêmes autorités font preuve d'arrogance vis-à-vis des patients et des médecins spécialistes de terrain qui ont l'habitude de prescrire le baclofène.

De plus, le baclofène est un vieux médicament connu considéré comme sûr depuis plus de 40 ans. Le baclofène n'est pas d'ailleurs le seul traitement à avoir une naissance difficile. Il y aurait beaucoup à apprendre de l'expérience des lauréats du prix Nobel, les Dr Barry Marshall et Robin Warren, et de l'histoire de leur découverte et du rôle de la bactérie H. pylori dans les ulcères de l'estomac. Ils ont lutté pendant des années pour faire accepter leur idée. Cette idée remettait en cause la croyance selon laquelle les ulcères de l'estomac étaient causés par un stress psychologique. Ils ont dû subir raillerie et hostilité. L'évolution de cette expérience peut être mis en parallèle avec le baclofène.

Pour les pro baclofène, l'accès difficile à une molécule efficace ressemble à une affaire Médiator à l'envers. La balance bénéfique/risque était très en défaveur du Médiator avec des effets secondaires graves au niveau cardiaque alors que la balance bénéfique/risque est favorable au baclofène. Il existait d'autres prises en

charge de l'obésité ayant fait leur preuve alors que les alternatives médicamenteuses pour l'alcool-dépendance ne sont guère efficaces.

Le tableau suivant (tableau 4) rassemble les motivations et les freins à la prescription du baclofène

Tableau 4 : Motivations et freins à la prescription du baclofène

Prescription de baclofène	
Motivations	Freins
<ul style="list-style-type: none"> - Le traitement des troubles de l'usage de l'alcool est jugé comme fréquent et normal dans la pratique du médecin généraliste - Le baclofène démocratise la prise en charge des troubles de l'usage de l'alcool car le médecin généraliste peut le prescrire - Demande des patients, effet de mode, confrères qui le prescrivent - Adhésion au concept accompagnant le baclofène de réduction de la consommation et surtout d'indifférence à l'alcool - Besoin thérapeutique dans cette indication - Traitement perçu comme efficace : <ul style="list-style-type: none"> • Expérience personnelle • Expérience de confrères • Littérature scientifique - Utilisation de l'image du baclofène « miracle » comme effet placebo 	<ul style="list-style-type: none"> - Le traitement des troubles de l'usage de l'alcool fait peur ou relève du spécialiste - Preuves d'efficacité ou de sécurité insuffisantes pour le moment, risque jugé comme trop important - Prescription complexe et hors AMM, galénique inadaptée - L'image défavorable du baclofène dans le milieu médical : <ul style="list-style-type: none"> • Médicament « miracle » pas crédible • Le baclofène détournerait de la prise en charge globale nécessaire • L'existence d'une polémique suscite la méfiance • Mode d'arrivée inhabituel du médicament - Générique : <ul style="list-style-type: none"> • Absence de l'appui logistique d'un laboratoire pour former les médecins

<p>- Le prescripteur a assisté à une formation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Existence de conflits d'intérêt ? - Arrivée d'un traitement concurrent : SELINCRO - Prescription freinée par des « adversaires » du baclofène qui le discréditent.
--	--

Alcooliers

En France, le lobby des alcooliers a une emprise sur la société. Quelques grosses entreprises se partagent ce gigantesque marché. Ces sociétés sont cotées en bourse et assurent une rentabilité importante à leurs actionnaires et leurs dirigeants.

Le marché total des boissons alcoolisées sur le marché français (73) représente en 2011 un chiffre d'affaires de 22,1 milliards d'euros soit :

- 58% pour le secteur de la viticulture
- 22% pour les spiritueux
- 17% pour le secteur de la bière

En 2011, les ménages français y ont consacré 16,7 milliards d'euros soit 1% de leur budget total ou 8,6% des dépenses des ménages dans le poste alimentation.

Il est à rappeler que la France est le premier producteur et exportateur mondial de vin.

Ces faits et les sommes importantes engagées expliquent les pressions qui peuvent être exercées par les alcooliers dans le but d'éviter la sortie d'un médicament pouvant potentiellement diminuer leur chiffre d'affaires.

ANSM

L'AFFSAPS (l'ancienne ANSM) a dû faire face à l'affaire Médiator. Le Médiator était prescrit comme coupe faim dans 7 cas sur 10 en 2008 alors que l'indication pour laquelle il a obtenu une AMM était "adjuvant au régime adapté chez les diabètes avec surcharge pondérale".

L'inspection générale des affaires sociales, dans son rapport de synthèse, pointe les faits suivants (74) :

- Le système de pharmacovigilance est apparu totalement en inadéquation au regard des effets indésirables graves apparus ;
- L'Afssaps est apparue trop tolérante vis à vis d'un médicament jugé peu efficace. Son inexplicable avis positif sur le maintien de son indication concernant la stratégie thérapeutique du diabète est considéré comme inexplicable au regard de l'avis négatif du comité national de pharmacovigilance qui jugeait le bénéfice/risque négatif.
- L'Afssaps est jugée comme étant une structure lourde, peu réactive, figée qui est certainement à mettre en relation avec des cloisonnements excessifs qui entraînent une dilution des responsabilités.

Ce scandale sanitaire a entraîné une crise de confiance de la part des patients. Les professionnels de santé, les industries pharmaceutiques ainsi que les autorités de santé ont pâti de cette affaire.

Issue de cette crise, la loi du 29 décembre 2011 a créé l'ANSM et redéfini ses missions afin de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et produits de santé (75).

Sa mission principale est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après AMM. Elle doit désormais procéder à " l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire. Elle surveille les risques liés à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques".

Les patients et les médecins "pro baclofène" évoquent des tergiversations quant à la prise de décisions concernant le baclofène. L'agence, jugée inerte, entraîne une perte de chance pour les patients en ne leur portant pas assistance. En avril 2013, une pétition initiée par le Pr Bernard Granger a dénoncé "les attermolements des pouvoirs publics sur le baclofène, les accusant de ne pas mettre ce médicament à disposition des malades de l'alcool, "comme les médecins et l'éthique le demandent". Les pros baclofène accusent même l'ANSM d'avoir limité la posologie à 80 mg par jour sans avoir attendu les résultats complets des études Bacloville et Alpadir. Et ils

estiment que leur interprétation est uniquement centrée sur les risques sans évaluer les bénéfices potentiels.

L'ANSM a en effet revu la RTU de façon à limiter la dose maximale de baclofène à 80mg/jour. L'ANSM justifie ainsi sa décision : " Nous ramenons ainsi le profil de sécurité à un niveau acceptable car nous ne pouvons pas faire prendre de risques aux patients". L'ANSM affirme ainsi son autorité dans sa mission première, la sécurité sanitaire et la balance bénéfices/risques : les effets indésirables graves d'un médicament ne peuvent être plus importants que les bénéfices.

Industries pharmaceutiques

On reproche aux industries pharmaceutiques de ne pas réaliser les essais cliniques supplémentaires pour l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Or il est difficile pour les entreprises d'y trouver un intérêt économique. Le baclofène est un médicament ancien, génériqué depuis 2006 et actuellement très bon marché (5,82€ la boîte de 50 comprimés de 10mg). Ensuite les procédures administratives longues engendrent des coûts supérieurs aux bénéfices des ventes du baclofène.

Enfin, le monde pharmaceutique se concentre plus sur les nouveaux médicaments de l'alcool-dépendance, qui ont été brevetés récemment, notamment le Nalméfène® Selincro. Ces laboratoires ont beaucoup investi pour le développement de ces nouvelles molécules et comptent rentabiliser leur investissement.

Structures et réseaux dépendants de l'alcool-dépendance

La prise en charge classique des patients alcooliques repose sur des réseaux et des structures.

Les centres de cures s'adressent à des malades à différents stades et proposent un accueil, des consultations et un suivi.

Le but de ces cures est d'obtenir l'abstinence.

Différents types de sevrage existent. Cela peut être un sevrage dit résidentiel où le malade reste pendant une durée variable au sein d'un hôpital ou d'un centre spécialisé. L'autre type de sevrage possible est le sevrage ambulatoire où le patient

suit des consultations médicales ponctuelles. Chez certains hôpitaux, une position intermédiaire, une hospitalisation de jour peut être proposée. Il faut également mentionner les centres de post cures qui aident les malades à retrouver une vie sociale normale.

On peut citer comme structure les CHAA (centres d'hygiène alimentaire et d'alcoologie) qui sont financées par l'Etat où des soins gratuits sont dispensés par une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, psychologues et travailleurs sociaux. Une autre structure spécialisée est les CSAPA, qui accueillent aussi de façon anonyme et gratuite les malades dans tous les départements de France. Les ANPAA (Association Nationale de prévention en Alcoologie et addictologie) constituent un dispositif très important de par son implantation sur l'ensemble du territoire national (76). Or, ses dirigeants se sont toujours montrés assez réticents à l'utilisation du baclofène et n'ont pas d'ailleurs intégré le baclofène comme traitement médicamenteux.

De par le risque de rechutes important à la sortie de ces centres, les patients multiplient souvent les cures. Pour ces établissements, cette multiplicité de soins constitue un apport financier régulier important. De par sa facilité d'emploi, le baclofène entraînerait une prise en charge résidentielle beaucoup plus restreinte et par conséquent, des pertes d'emploi et même des fermetures pourraient être envisagées. Ce phénomène peut ressembler à la streptomycine, qui par sa découverte, provoqua la fermeture des sanatoriums.

Par ailleurs, par son emploi facile en cabinet de ville, les médecins généralistes peuvent prescrire et suivre seuls les patients alcoolo-dépendants. Cette situation exclut souvent l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire, en particulier les addictologues et psychiatres qui n'ont plus à intervenir de manière courante comme ils pouvaient le faire avec les autres traitements médicamenteux. Néanmoins, une aide psychologique continue à être intéressante dans le suivi de retour à une " vie normale".

Coût social de l'alcool

D'après l'étude de l'OFDT, le coût social annuel de l'alcool pour la société française est de 120 milliards d'euros (77). 95,1% du coût social est dû aux pertes en vies humaines (49000 décès par an) qu'il engendre, à la dégradation de la qualité de

vie qu'il provoque et aux pertes de production. Les décès prématurés et les accidents mortels provoqués par l'alcool pèsent particulièrement lourd dans ce calcul.

L'alcool a un coût important pour les finances publiques : 4,9 milliards d'euros par an. Les soins qui doivent être prodigués à cause de l'alcool coûtent 8,5 milliards d'euros par an et les efforts de prévention 283 millions d'euros.

III. Evolution possible de la réglementation du baclofène pour d'autres addictions

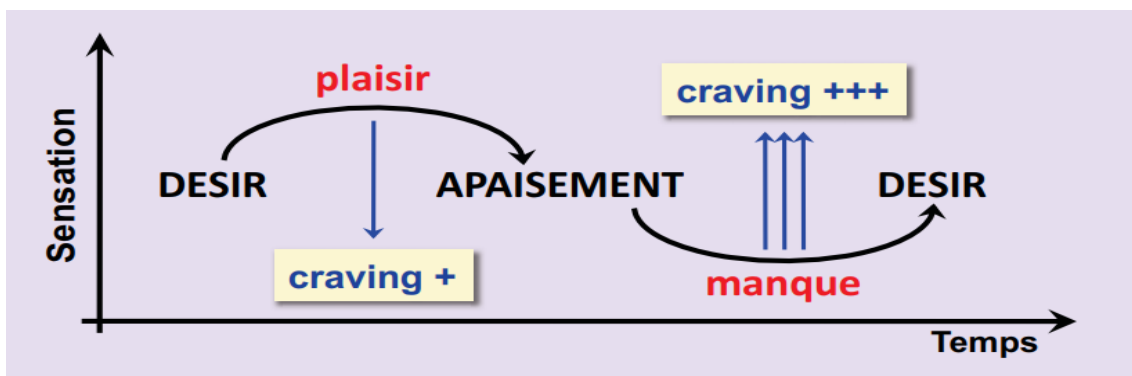
Comme nous l'avons vu précédemment, le baclofène est un traitement qui est utilisé dans la dépendance à l'alcool. Des améliorations ont été observées pour d'autres addictions qui étaient associées à l'alcool-dépendance lors du traitement au baclofène. Cela a poussé à étudier le baclofène dans le traitement d'autres addictions, telles que la dépendance au tabac, à la cocaïne, au cannabis ou lors de troubles du comportement alimentaire.

A. Mécanisme des addictions et intérêt du baclofène

Qu'est-ce que l'addiction? (figure 16)

Plusieurs définitions existent. Nous avons choisi la définition de la NIDA (Institut Nord Américain des drogues) : " L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogues, malgré la connaissance de ses conséquences nocives."

Figure 16 – Schéma de l'addiction



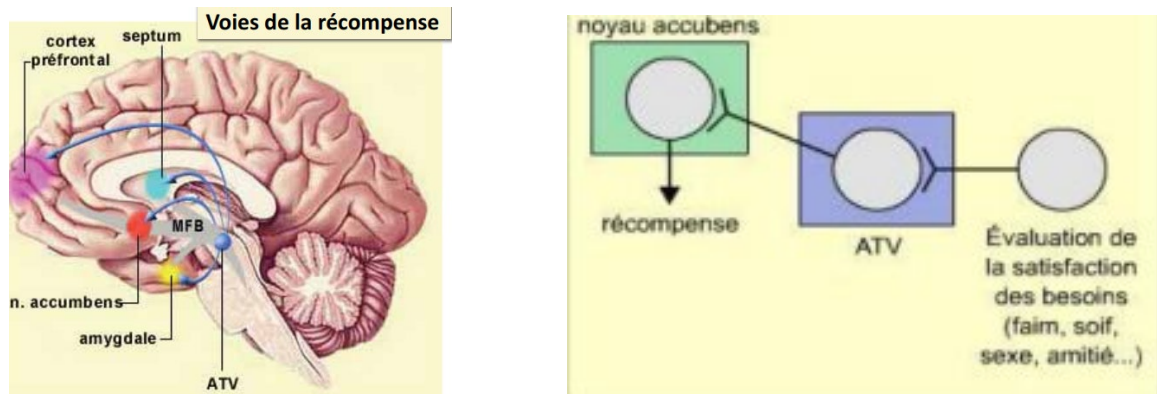
Comment expliquer ce mécanisme?

Les addictions sont toujours accompagnées d'un dysfonctionnement du circuit de la récompense. Plusieurs structures cérébrales situées dans le mésencéphale interviennent (figure 17):

- L'aire tegmentale verticale (ATV) qui contient de la dopamine ;
- Le noyau accumbens (NAc) qui reçoit la dopamine de l'ATV ;

- L'amygdale qui est le siège des émotions et détermine le caractère agréable ou non ;
- Le septum ;
- Le cortex préfrontal.

Figure 17 : Les structures du circuit de la récompense et son organisation



Le système de la récompense est stimulé par la consommation de drogues, ce qui entraîne une sensation de plaisir et donc l'envie de consommer à nouveau.

Le craving, envie irrésistible de consommer cette substance, peut apparaître.

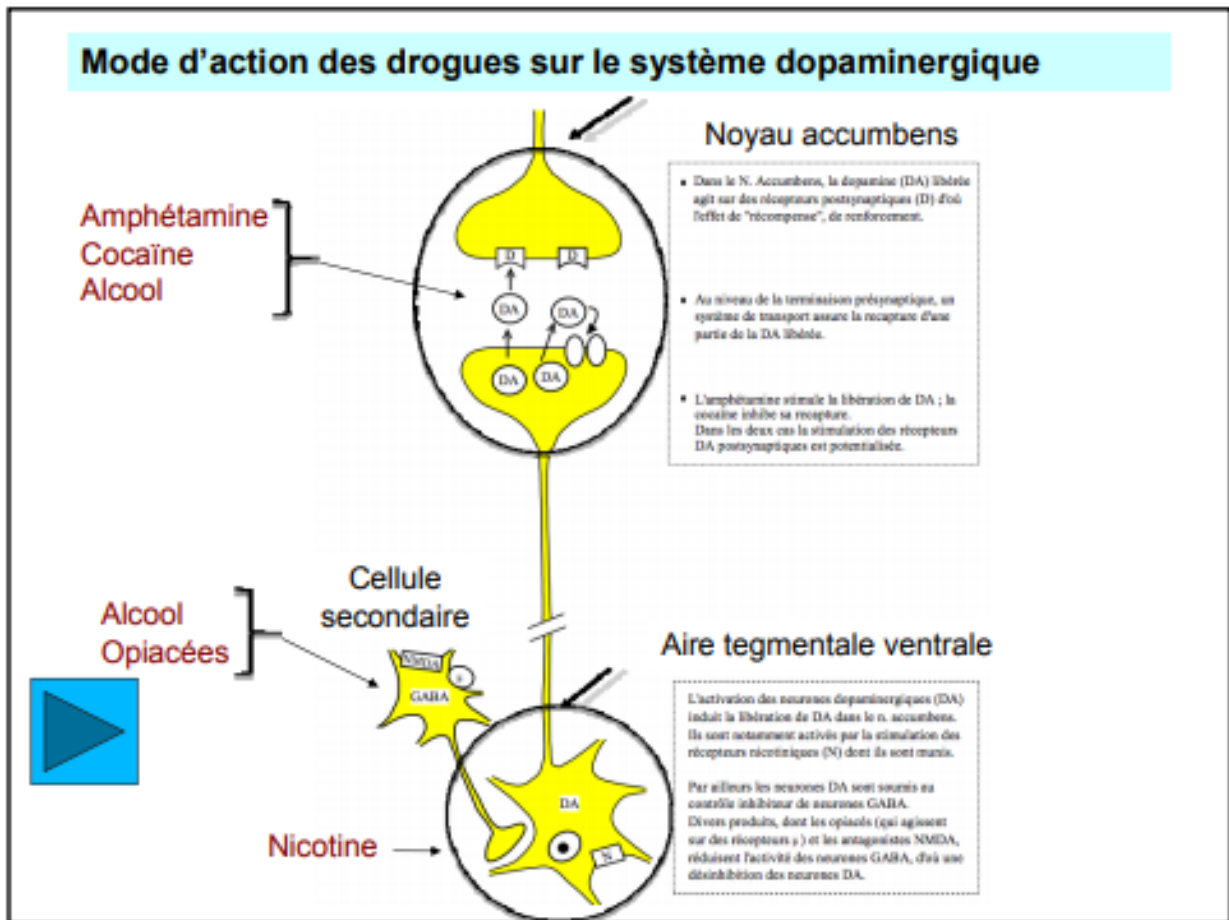
Le tableau ci-dessous (tableau 5) répertorie les neurotransmetteurs impliqués selon le type de drogues ainsi que les sites d'action impliqués.

Tableau 5 : Neurotransmetteurs et sites d'action des drogues

Neurotransmetteurs et sites d'action des drogues		
Drogues	Neurotransmetteurs	Sites d'action
Cocaïne et amphétamine	Dopamine Serotonine	Noyau accumbens Amygdale
Opiacés (héroïne, morphine, codéine)	Dopamine Opioides	Aire tegmentale ventrale Noyau accumbens
Nicotine	Dopamine Opioides ?	Aire tegmentale ventrale Noyau accumbens Amygdale ?
Cannabis	Dopamine Opioides	Aire tegmentale ventrale
Ethanol	Dopamine Opioides Serotonine GABA Glutamate	Aire tegmentale ventrale Noyau accumbens Amygdale
L'addiction implique le système dopaminergique en induisant une <u>désadaptation du système de récompense</u>		

Comme nous venons de le constater, la dopamine est le neurotransmetteur clé dans le système de la récompense. Lors de prise de drogues, on a une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV qui provoque une augmentation de libération de dopamine vers le Nacc qui entraîne, elle-même, un renforcement du comportement (figure 18) (4).

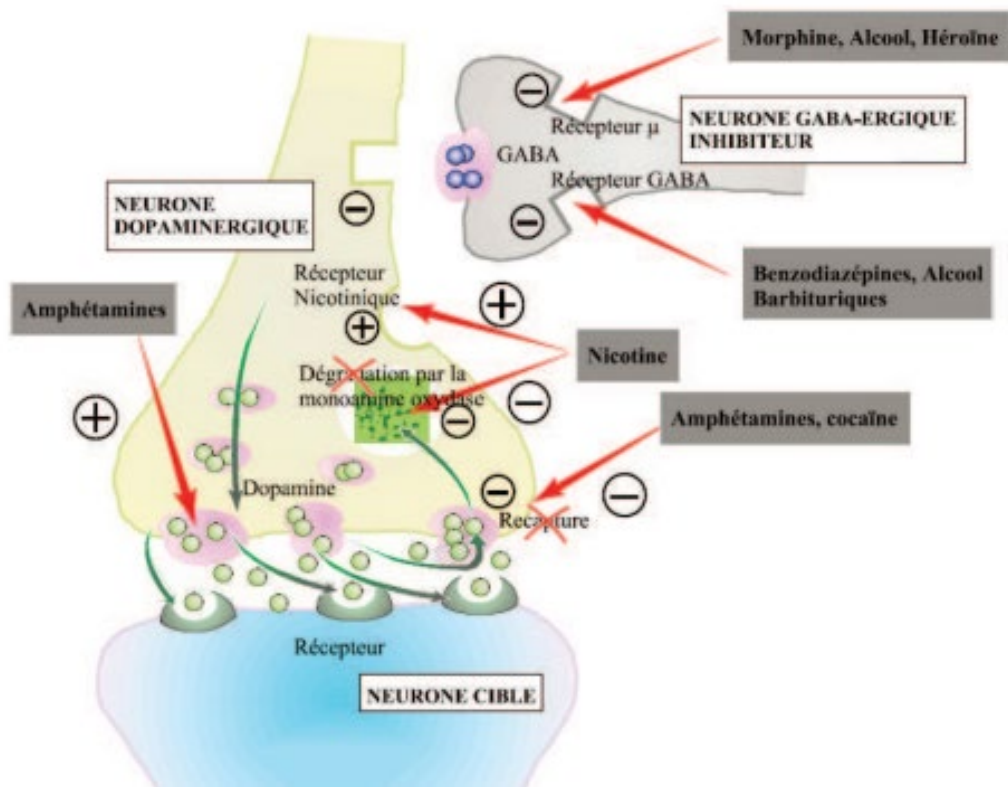
Figure 18 : Mode d'action des drogues sur le système dopaminergique



D'autres neurotransmetteurs interviennent:

- GABA: acide gamma amino butyrique. Ce neuromédiateur inhibiteur du SNC inhibe l'activité de la dopamine dans l'ATV et le NAc (5) Il existe 3 types de récepteurs: GABA-A, GABA-B, GABA-C. Le récepteur GABA-B est impliqué dans le circuit de la récompense. Les drogues réduisent l'activité de ces neurones et entraînent donc une augmentation de la dopamine (figure 19).

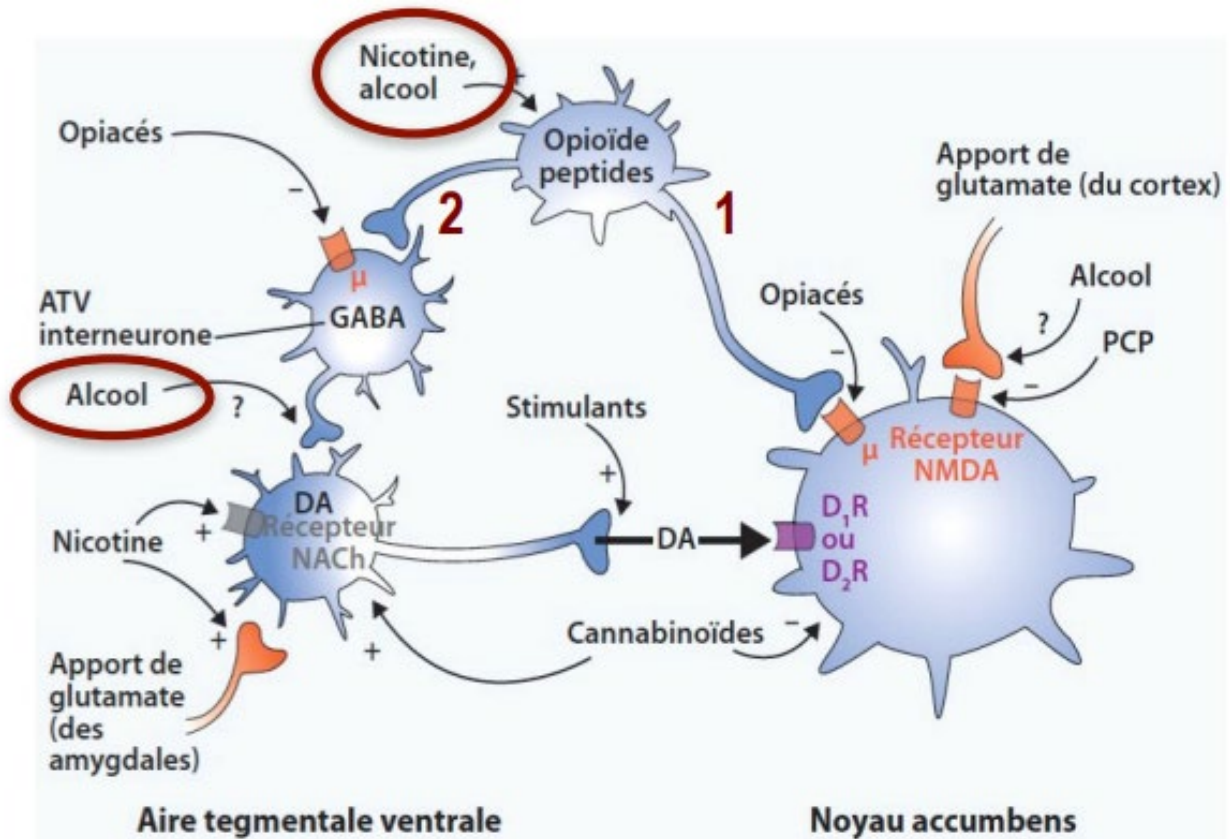
Figure 19 : Les neurones GABAergiques ,dopaminergiques et action des différentes drogues addictives



- Glutamate : neuromédiateur excitateur du SNC qui intensifie la libération de dopamine dans le NAC
- Sérotonine: neuromédiateur qui joue un rôle dans la capacité de réfréner le craving.

La figure suivante (figure 20) dresse un récapitulatif des différents neurotransmetteurs impliqués, leur mode d'action ainsi que leur site d'action principal.

Figure 20 : Addictions: Neurotransmetteurs impliqués (Nestler. Nature Neurosci 2005)



Ces neuromédiateurs ne représentent pas les seules substances impliquées. Le système opioïde endogène intervient également dans ce mécanisme. Ce sont les enképhalines, les β endorphines, les dynorphines.

Plusieurs récepteurs opioïdes sont identifiés et présents dans le cerveau. Il s'agit des récepteurs mu, kappa, delta.

Les endorphines agissent sur les récepteurs mu portés par les terminaisons d'interneurones GABAergiques. Ces interneurones inhibent les neurones dopaminergiques se projetant sur le NAcc. L'augmentation des endorphines ou la prise de drogues inhibe la libération de GABA. En conséquence, la quantité de dopamine libérée dans le NAc est augmentée et provoque une euphorie et un bien être à l'origine d'un comportement addictif.

Les récepteurs delta, quant à eux, ont une affinité plus prononcée pour les enképhalines ainsi que pour les cannabinoïdes. Ils semblent jouer un rôle complémentaire à celui des récepteurs mu.

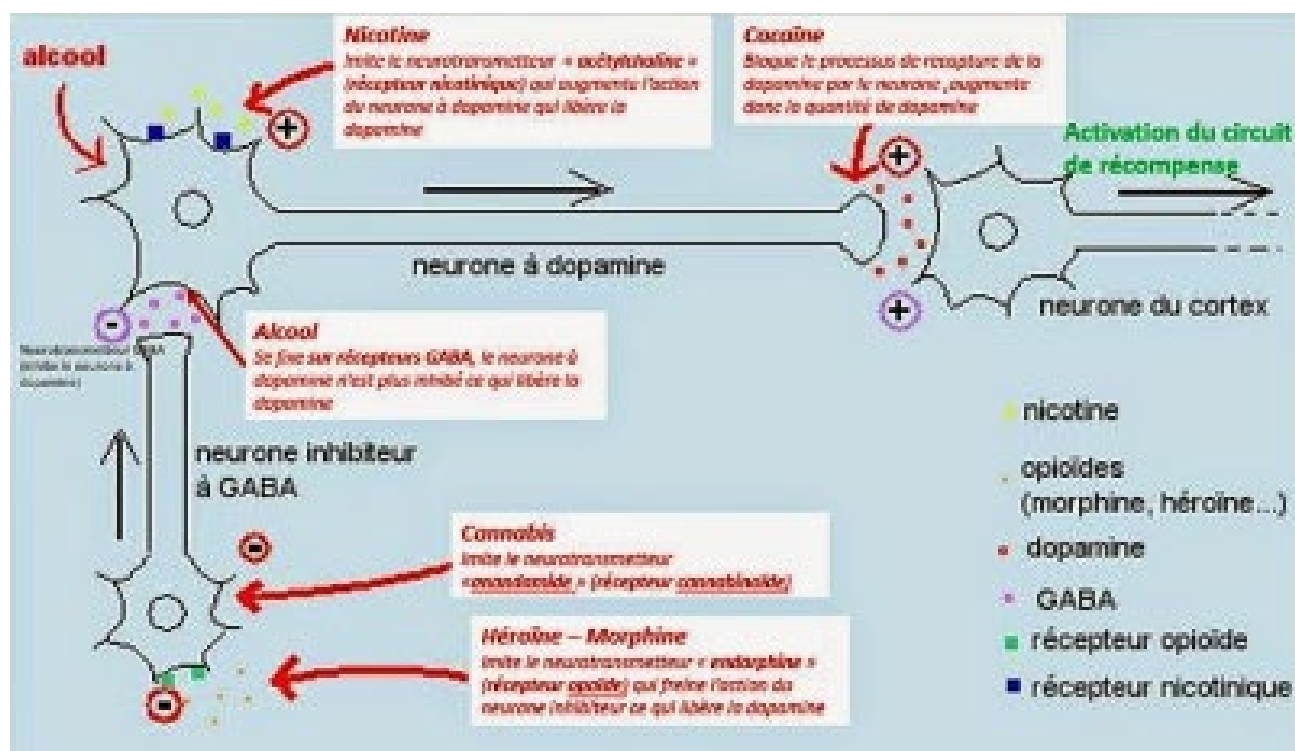
Inversement, les dynorphines inhibent la libération de dopamine au niveau du Nac via les récepteurs kappa.

Les opiacés ou opioïdes exogènes se fixent sur ces récepteurs, c'est-à-dire les mêmes récepteurs que pour les opioïdes endogènes. Ils occupent la place des opioïdes endogènes, ceci s'expliquant par une grande affinité pour les récepteurs. Leur puissance d'action dépend de leur affinité pour les récepteurs.

Les neurones dopaminergiques situés dans l'ATV sont excités indirectement par l'alcool, l'héroïne, la nicotine (figure 21).

La cocaïne agit différemment. En se liant au transporteur de la dopamine, elle entraîne un blocage de la réabsorption de la dopamine.

Figure 21 : Action des différentes drogues



Pourquoi envisager le baclofène dans le traitement des addictions?

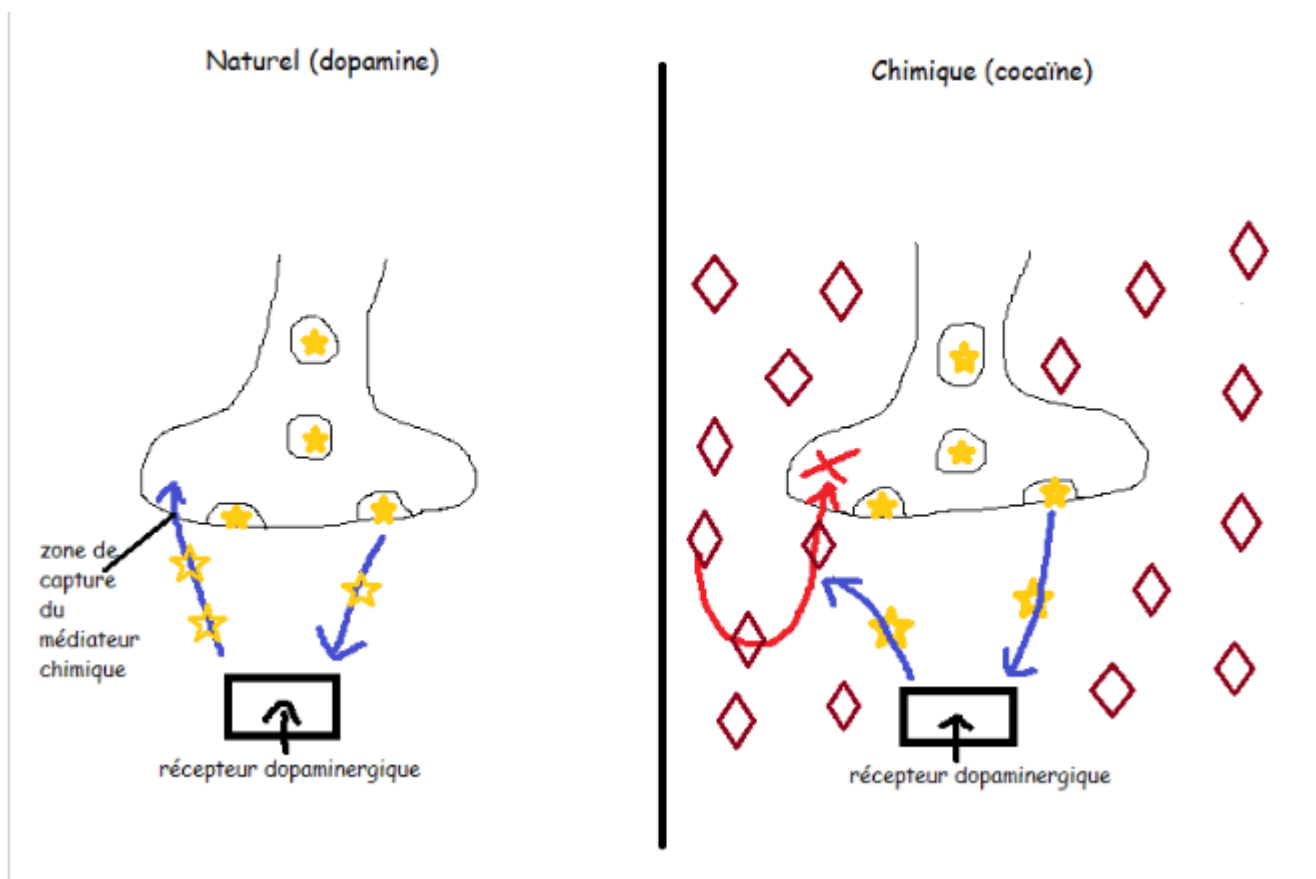
Le baclofène est un agoniste spécifique des récepteurs GABA-B. Or comme nous l'avons vu précédemment, les agonistes GABA-B ont pour rôle de diminuer la quantité de dopamine libérée dans le NAc et l'ATV et entraînent une "down regulation" sur d'autres neuromédiateurs : sérotonine, glutamate. Ainsi, l'effet induit par les drogues est diminué voire même devient inexistant. De plus, ils pourraient jouer un rôle pour éviter les rechutes.

B. Indication du baclofène pour la dépendance à la cocaïne

En France, la cocaïne constitue la seconde drogue illicite consommée après le cannabis. L'usage de cette drogue est en augmentation croissante et touche toutes les classes sociales. Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique validé par les autorités compétentes. Le baclofène pourrait donc être une option pharmaceutique.

La cocaïne a une action directe sur les neurones dopaminergiques via le transport neuronal de la dopamine (DAT). Le DAT assure la recapture de la dopamine dans la fente synaptique. Or la cocaïne a une forte affinité pour le DAT, ce qui va inhiber la recapture de la dopamine et entraîner ainsi une augmentation de la dopamine dans la fente synaptique (figure 22). La cocaïne agit aussi en bloquant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La sensation de plaisir est amplifiée et prolongée. Ce mécanisme est à l'origine de l'addiction à la cocaïne.

Figure 22 : Action de la cocaïne sur les neurones dopaminergiques



Le baclofène, agoniste GABA-B, diminue la libération de dopamine dans le NAc et l'ATV et bloque ainsi l'effet de récompense de la cocaïne.

De nombreuses études précliniques ont été réalisées chez le rat. Notamment, les études de Roberts et al.,1996 (78) ; Brebner et al.,2002 (79); Backes et al.,2008 (80) démontrent que le baclofène réduit l'auto-administration de cocaïne.

De plus, des études d'imagerie cérébrale chez l'homme indiquent que le baclofène peut atténuer l'activation limbique provoquée par les signaux de la cocaïne.

L'étude clinique pilote (Ling et al.,1998) (781) sur 10 sujets dépendants à la cocaïne traités avec 20 mg de baclofène 3 fois par jour a montré une tendance à la réduction du besoin de cocaïne et de la consommation autodéclarée, vérification faite par des analyses d'urines.

Ces premières études montrent donc des résultats encourageants.

En 2009, une étude clinique à plus grande échelle a été initiée (R.Kahn et al.,2009).

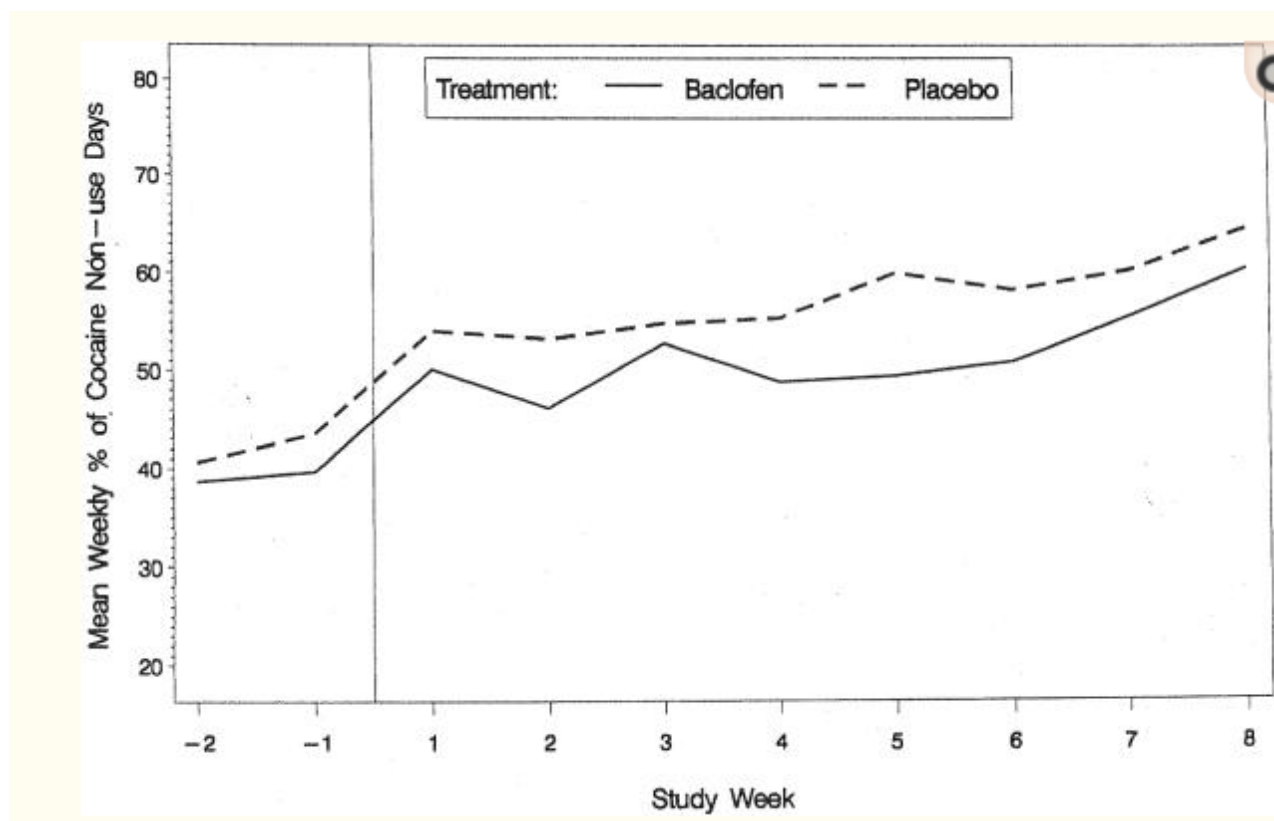
Le design de l'étude est le suivant (82):

- Multicentres : 8 centres
- Double aveugle, ratio 1:1, placebo vs baclofène
- Patients : 160 patients majeurs consommateurs de cocaïne non "abstinents", satisfaisant aux critères du DSM-IV-T
- Dose: 20 mg 3 fois par jour baclofène ou placebo. Cette dose est la même que celle utilisée dans l'étude de Ling et dans l'administration du baclofène pour d'autres indications.
- Suivi: évaluations de suivi pendant 4 semaines. Au cours de la semaine 8, programme de réduction progressive
- Critère de jugement principal: pourcentage du nombre de jours sans consommation de cocaïne, déclarés par autodéclaration et confirmés par analyses d'urines (figure 23)
- Critère de jugement secondaire : proportion de sujets ayant réduit leur consommation de cocaïne à 75% ou moins de leur fréquence initiale

Les résultats sont les suivants :

- En ce qui concerne son efficacité, aucune différence significative n'a été détectée entre les 2 groupes de traitement ($p=0,75$); il est de même pour les critères secondaires.
- Le baclofène a été bien toléré dans cet essai.

Figure 23 : Pourcentage du nombre de jours par semaine sans consommation de cocaïne rapporté par les patients



Cet essai n'a pas permis de corroborer les conclusions des études antérieures.

Plusieurs raisons sont évoquées par les auteurs. La première est que les doses administrées sont faibles comparées aux doses efficaces dans le traitement de l'addiction à l'alcool. La seconde est que le baclofène n'a pas été testé dans le cas de prévention de rechutes chez les consommateurs abstinents.

Des études à plus grande échelle et surtout à des posologies plus élevées seraient intéressantes.

Les recommandations de la HAS restent les suivantes:

- La N-acétylcystéine hors AMM pour le sevrage thérapeutique
- La topiramate et le disulfirame, tous les 2 hors AMM pour la prévention de rechutes.

C. Indication du baclofène pour la dépendance à l'héroïne

Les études concernant l'intérêt du baclofène dans la dépendance sont plus rares et les résultats plus aléatoires. Les études chez le rat montrent une faible réduction de la consommation qui est très variable en fonction de la posologie de baclofène et de la consommation journalière d'héroïne.

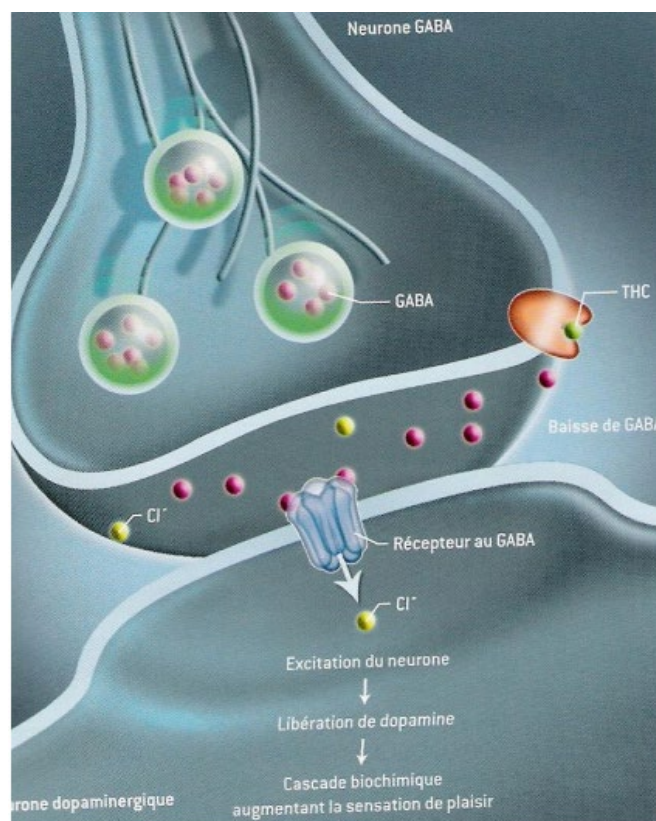
Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

D. Indication du baclofène pour la dépendance au cannabis

Le cannabis est la drogue illicite la plus utilisée dans le monde. Le syndrome de sevrage peut durer de 1 à 3 semaines après l'arrêt de cannabis. De plus, le risque de rechutes après une période d'abstinence est significatif.

Le Delta9-THC ou tétrahydrocannabinol, principe actif du cannabis, diminue la libération de GABA dans la synapse, ce qui entraîne la libération de dopamine et accentue la libération de plaisir (figure 24).

Figure 24 : Mode d'action du cannabis sur le neurone GABA



Le baclofène pourrait avoir un intérêt dans le maintien de l'abstinence.

On dispose aujourd'hui de peu de données sur l'utilisation du baclofène dans le traitement de la dépendance au cannabis.

L'étude clinique Haney et al, 2010 (83) montre que le baclofène a diminué de manière significative les scores autodéclarés en état "high" et l'envie de cannabis.

Une étude de cas portant sur 6 patients présentant une dépendance au cannabis et à la nicotine a montré que le baclofène, à la dose de 40 mg par jour, pourrait réduire les symptômes de sevrage du cannabis et allonger le délai avant une rechute. De plus, on note une augmentation de la durée totale d'abstinence (Nanjayya et al.,2010) (84).

Dans une étude récente, Lile (85) suggère que le sous type de récepteur GABA-B pourrait être impliqué dans les effets liés à l'abus du delta-9-THC. De plus, le baclofène pourrait réduire certains des symptômes associés au sevrage de cannabis.

Comme pour la dépendance à l'héroïne, des études de plus grande ampleur sont nécessaires.

E. Indication du baclofène pour la dépendance au tabac

La dépendance au tabac est la forme de dépendance chimique la plus répandue.

La liste des maladies aggravées par le tabagisme ou attribuées à ce dernier continue de s'allonger. Cesser de fumer réduit considérablement le risque de décès prématurés liés au cancer du poumon et à d'autres types de cancer, aux maladies coronariennes, aux accidents cérébrovasculaires et à de nombreuses autres maladies.

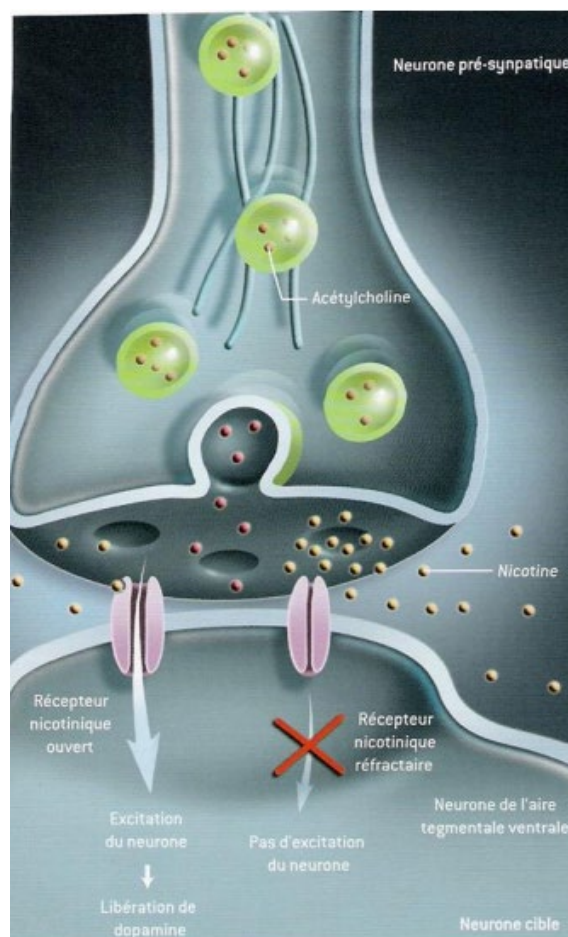
Cependant, cesser de fumer n'est pas facile. 60% des fumeurs veulent cesser de fumer chaque année mais moins de 7% y parviennent (Baillie et al.,1999; Hughes et al.,2005 (86)).

La nicotine, alcaloïde puissant, est la substance qui entraîne la dépendance. Le mécanisme de l'addiction au tabac, comme pour les autres addictions, utilise la voie dopaminergique.

La nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiniques en imitant l'effet de l'acétylcholine. A noter que ces récepteurs se situent entre l'ATV et le NAc, donc au centre du système de récompense.

Ces récepteurs changent de conformation, ce qui ouvre le canal ionique qui lui est associé. Celui-ci laisse entrer des ions Na^+ qui vont dépolariser la membrane et exciter les neurones. Il y a donc libération de dopamine qui s'accumule dans la synapse à quantité beaucoup plus importante que la normale (figure 25).

Figure 25 ; Mode d'action de la nicotine



L'addiction au tabac repose sur la voie dopaminergique comme nous venons de le voir. Le baclofène a pour rôle d'inhiber cette voie en agissant sur les récepteurs GABA-B.

De nombreux essais chez les rats ont montré une bonne efficacité du baclofène sur l'arrêt de la consommation - pour une posologie de 1,25 à 2,5 mg/kg- et également sur les effets du sevrage- pour une posologie de 3 mg/kg (Fattore et al.,2002 (87); Le Foll et al.,2008 (88)).

Franklin et ses collègues (Franklin et al.,2009) ont réalisé un essai contrôlé en double aveugle dont le design est le suivant (89):

- Centre: Addiction Treatment Research Center- Université de Pennsylvanie

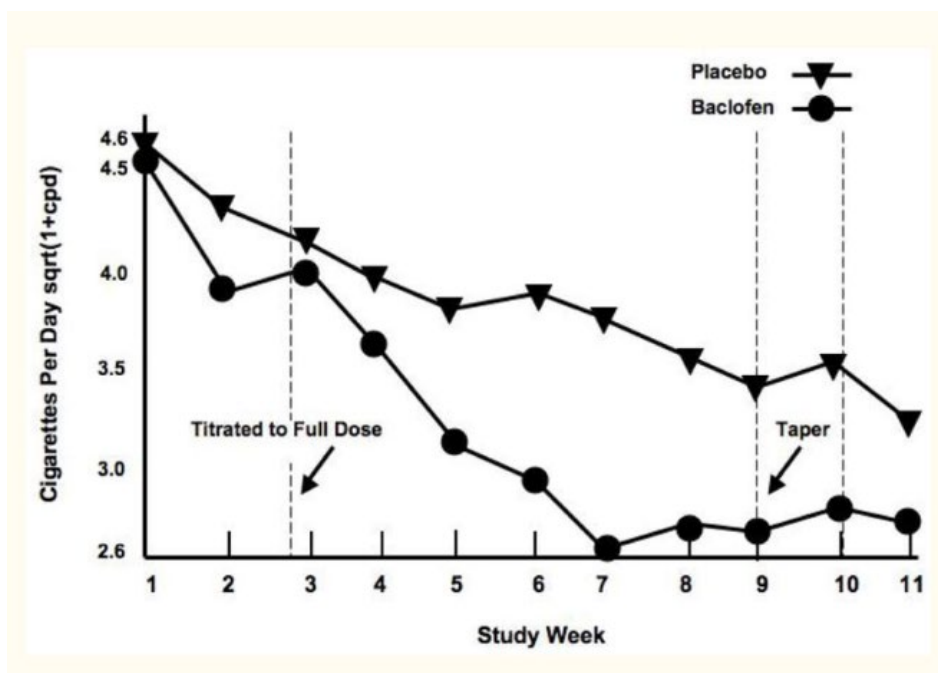
- Patients: 60 patients fumeurs sains physiquement et mentalement âgés de 18 à 60 ans et satisfaisant aux critères de DSM-IV pour la dépendance à la nicotine. Les sujets fumaient entre 10 et 40 cigarettes par jour et étaient prêts à faire une tentative d'arrêt. Aucune différence significative n'est à noter concernant l'âge, le sexe, la race, le nombre de cigarettes fumées par jour.
- Ratio 1:1 - Baclofène versus placebo
- Posologie: Les 30 patients testés ont reçu 20 mg de baclofène 4 fois par jour, 80 mg au total pendant 9 semaines, avec une introduction progressive. C'est la dose recommandée pour traiter la spasticité. Au cours de la 9ème semaine, la dose est réduite de moitié tous les 2 jours au cours des 7 jours, diminuant progressivement jusqu'à l'arrêt du traitement.
- Suivi: Les sujets tenaient un carnet en notant leur consommation. De plus, ils avaient des rendez-vous hebdomadaires pour contrôler l'observance, la tolérance et évaluer le craving. Les effets indésirables sont répertoriés.
- Critère de jugement principal: Nombre de cigarettes fumées par jour
- Critère de jugement secondaire: Evaluation du craving mesurée par une échelle visuelle analogique (EVA).

Résultats de cette étude

Au début de l'étude, les sujets traités au baclofène fumaient $20,5 \pm 2,1$ cigarettes par jour contre $8,1 \pm 1,2$ à la 9ème semaine. Les sujets traités au placebo fumaient $20,8 \pm 1,4$ cigarettes par jour au début de l'étude contre $11,7 \pm 2,7$ la 9ème semaine. On observe donc un effet significatif du baclofène en fonction du temps (figure 26).

Figure 26 : Evolution de la consommation de cigarettes fumées par jour pendant 9 semaines- Baclofène vs Placebo

Dose maxi atteinte au 12ème jour, arrêt progressif entre la 9ème et 10ème semaine



Cependant il n'y a pas de différence significative concernant les scores de craving. Les auteurs suggèrent une variabilité inter-individuelle du gène SLC6A3 codant pour le transporteur de la dopamine.

L'effet indésirable le plus couramment signalé au cours du traitement est une somnolence transitoire (15% des personnes). Cependant, il n'y a pas eu de différence entre les groupes en ce qui concerne la sédation légère, modérée ou grave.

Il s'agit du premier essai clinique traitant des effets du baclofène sur le tabagisme. Bien que ces résultats soient préliminaires, ils indiquent qu'il est important de poursuivre les recherches sur l'utilité potentielle du baclofène en tant qu'agent de sevrage tabagique.

F. Indication du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire

Le baclofène a montré un intérêt pour la boulimie nerveuse et l'hyperphagie boulimique.

Rappelons tout d'abord les définitions de la boulimie nerveuse (BN) et de l'hyperphagie boulimique (BED ou binge eating disorder).

La boulimie nerveuse ou BN consiste en l'ingestion rapide et frénétique dans un laps de temps plus ou moins long d'une quantité massive d'aliments jusqu'à ressentir un malaise physique venant stopper la crise. Des méthodes de compensation (vomissements, laxatifs, diurétiques) sont associés à ce trouble. Les estimations de prévalence vont de 1% à 2% de la population.

L'hyperphagie boulimique ou BED est un trouble du comportement alimentaire décrit plus récemment. Aussi appelée BED ou binge eating disorder, il correspond à des crises de boulimie également mais dans ce cas il n'y a pas de comportement compensateur. Le BED a souvent pour conséquence une prise de poids ou une obésité.

Il existe peu de traitements efficaces contre la compulsion alimentaire et les taux de rechute sont élevés.

Le mécanisme est méconnu pour ces troubles. Néanmoins, on soupçonne les systèmes sérotoninergique et dopaminergique d'être impliqués. La dopamine inhiberait le centre de la faim et motiverait la prise alimentaire. C'est pourquoi l'efficacité du baclofène dans ces indications peut être intéressante à vérifier.

Des essais cliniques sur des rats ont été réalisés, notamment l'étude de Buda-Levin et al., 2009 (90). Chez des rats ayant des symptômes de binge-eating, l'étude a montré que le baclofène pouvait réduire la consommation de graisses. Le mécanisme n'est pas connu mais les auteurs suggèrent qu'une consommation excessive de graisse entraîne une altération des récepteurs GABA-B et une augmentation du taux de GABA dans le cerveau. Cela pourrait expliquer l'efficacité constatée du baclofène.

En 2007, un essai clinique ouvert (Broft et al.) a étudié l'efficacité du baclofène sur 7 femmes présentant les symptômes d'une BED (n=4) ou d'une BN (n=3), traitées par

le baclofène à la posologie de 60 mg par jour (91). Sur les 6 femmes qui ont terminé l'essai, 5 sur 7 (3 BED; 2 BN) ont présenté une réduction de 50% ou plus de la fréquence des crises de compulsions alimentaires. 3 sujets sur 7 (2 BED; 1 BN) étaient exempts de compulsions alimentaires à la fin de l'étude.

Cette petite étude a donc montré un intérêt du baclofène dans cette indication.

Les résultats ont été confirmés par l'étude en double aveugle baclofène versus placebo de Corwin et al. qui a concerné 12 personnes.

Toutes ces études concernant ces différentes indications évoquées précédemment ont prouvé que le baclofène constituait un intérêt certain. Il est à noter que la posologie utilisée a toujours une posologie faible sans aucune mesure avec les posologies appliquées dans l'indication de l'alcool-dépendance. Pour confirmer ces résultats encourageants, des études supplémentaires sont nécessaires.

Cependant l'ANSM a publié le 22 décembre 2014 une mise en garde sur l'utilisation du baclofène hors AMM dans les troubles du comportement alimentaire (92) et "déconseille formellement son utilisation dans ces situations".

Conclusion

L'histoire de la pharmacie est jonchée de découvertes qui ont renversé les dogmes du moment, ce qui a parfois engendré des vifs débats au sein du corps médical et au sein des autorités de santé.

Le baclofène en est le parfait exemple.

Ce médicament, qui a mis à mal le dogme de l'abstinence historiquement préconisé dans le traitement de l'alcoolodépendance, a subi de nombreux changements réglementaires.

Cette thèse a fait le point sur l'évolution de sa réglementation.

D'abord utilisé dans le cadre de son AMM initiale pour le traitement des contractures spastiques, il a vu sa prescription hors AMM croître de façon très importante suite à la publication du livre du Dr Ameisen relatant sa propre expérience de soin pour le traitement de son alcoolodépendance.

L'utilisation hors AMM du baclofène était justifiée par la gravité de la pathologie et l'absence de prise en charge satisfaisante.

La RTU a eu la volonté de légaliser et d'encadrer la prescription du baclofène avant l'obtention d'une AMM après le résultat de nouvelles études cliniques.

Le baclocur, qui a obtenu en 2018 une AMM pour l'alcoolodépendance, sera normalement commercialisé au cours du second semestre 2019.

Nul doute que ce long chemin parsemé de polémiques, de remises en cause, d'espoirs n'est pas achevé. Ce traitement ouvre certainement la voie à d'autres traitements qui chercheront à agir sur la même cible mais en limitant les effets indésirables. Il ouvre également des pistes de recherche importantes en offrant un nouvel angle pour améliorer les connaissances sur les mécanismes des addictions.

Enfin, il permet de concrétiser une nouvelle approche en addictologie basée sur une consommation contrôlée alors que le dogme de l'abstinence était préconisé jusqu'alors.

D'autres pistes thérapeutiques totalement différentes sont d'ailleurs en cours d'étude, il s'agit de l'influence du microbiote intestinal sur la vulnérabilité à l'alcool. Elles pourraient supplanter, pourquoi pas, le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Références

1. Guérin S., Laplanche A., Dunant A. et Hill C., Alcohol-attributable mortality in France, *European Journal of Public Health*, vol.23, n°4, 2013, pp. 588-593
2. Résumé des caractéristiques du produit Baclofène Lioresal . RCP du Liorésal® disponible à : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234681.htm>
3. Brust, J.C.M., *Aspects neurologiques de l'addiction*, ed. Elsevier. 2007
4. Marie, N. and F. Noble, *Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques*. La Presse Médicale, 2012. 41: p. 1259-1270.
5. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1 janv 1992;13:177-84.
6. Colombo G, Agabio R, Carai MA et al. Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Intake and Withdrawal Severity: Preclinical Evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, 24, p. 58-66
7. Colombo G, Serra S, Brunetti G et al. The GABAB receptor agonist baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol* 2002, 37, p. 499-503
8. Maccioni P, Serra S, Vacca G et al. Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcoholpreferring rats. *Alcohol* 2005, 36, p. 161-8
9. Maccioni P, Bienkowski P, Carai MA et al. Baclofen attenuates cue-induced reinstatement of alcohol-seeking behaviour in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend* 2008, 95, p. 284-7
10. Moore EM, Boehm SL. Site-specific micro-injection of baclofen into the anterior ventral tegmental area reduces binge-like ethanol intake in male C57BL/6J mice. *Behav Neurosci* 2009, 123, p. 555- 63
11. File SE, Zharkovsky A, Gulati K. Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. *Neuropharmacology* 1991, 30, p. 183-90 Page | 280
12. EMA, *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*. 2010.

13. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017 Jul;112(7):1173-1183.
14. Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology* 2015 Jan;232(1):233-43
15. Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double blind randomized study. *Alcohol Alcohol* 2002, 37, 5, p. 504-8
16. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A. 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, 9603, p. 1915-22
17. 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, 11, p. 1849-57
18. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Alcohol Alcohol* 2011, 46, 3, p. 312-7
19. Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E et al. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2015 May;52:24-30.
20. Ameisen O. Complete and Prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependance using high-dose baclofen : a self case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 13 déc 2004;40(2):147 50.
21. Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris: Denoël,2008, 288pp.
22. Agabio R, Marras P, Addolorato G. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. *J Clin Psychopharmacology* 2007, 27, 3, p. 319-2

23. Bucknam A. Suppression of symptoms of alcohol-dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007, 42, p. 158-60
24. 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. *Annales Médico-Psychologiques* 2010, 168, p. 159-62
25. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R et al. Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among 'High-Risk' Drinkers. *Alcohol Alcohol* 2012, 47, 4, p. 439-42
26. De Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012;3:103.
27. 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): A randomized, placebocontrolled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X15001029>
28. AFSSAPS, Utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Point d'information, 2011.
29. ANSM, Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques. Point d'information, 2012.
30. P. Jaury, CJ.R. Legall, A. Benyamina, R. de Beaurepaire, H. Falcoff; Clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high risk drinkers, BACLOVILLE ; 2017.
31. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jul 1;52(4):439-446.
32. ANSM, Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est accordée pour le baclofène - Point d'information, mars 2014. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>
33. ANSM, La RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance renouvelée pour une durée de 1 an - Point d'information, mars 2017. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-RTU-du-baclofene-dans-l-alcool-dependance-renouvelee-pour-une-duree-de-1-an-Point-d-information>

34. ANSM, L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance - Communiqué, 23 octobre 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcool-dependance-Communique>

35. H. Keberle, J. W. Faigle, M. Wilhelm, GAMMA-AMINO-BETA-(PARA-HALOPHENYL)-BUTYRIC ACIDS AND THEIR ESTERS, (en) Brevet U.S. 3471548

36. Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Ivanov, V. B. et al. (1993) Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug and Alcohol Dependence* 33, 157–163.

37. AFSSAPS, Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : actualisation. Point d'information, 2012.

38. ANSM, Réduction de la dose maximale de baclofène à 80mg par jour dans le cadre de la RTU. Communiqué, 27/07/2017. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Reduction-de-la-dose-maximale-de-baclofene-a-80mg-par-jour-dans-le-cadre-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-RTU-Communique>

39. ANSM, Résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 - Communiqué, 03/07/2017. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Resultats-de-l-etude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-France-entre-2009-et-2015-Communique>

40. CSST, Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolodépendant. Relevé d'avis , 17/04/2018

41. ANSM , Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé: L'AMM et le parcours du médicament. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activités/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activités/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)

42. ANSM, Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs, septembre 2014.

43. Servier, Le blog officiel, Pourquoi les brevets sont nécessaires à l'industrie pharmaceutique, 9 octobre 2014.
44. LEEM, Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe - Dossier du LEEM . Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>
45. Lechat P, AFSSAPS, Procédures d'AMM, Autorisations de mise sur le marché. Les Assises du Médicament, 14 mars 2011. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assisesLechat.pdf> 15 à 20% prescriptions
45. Ministère des Affaires sociales et de la Santé , Rapport de synthèse des Assises du médicament , 23 juin 2011. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_de_synthese_des_assises_du_medicament-4.pdf
46. Revue Le généraliste - Dossier médical 02.10.2015 ; Hors AMM: une prescription sur cinq en médecine générale ; Les prescriptions hors normes dans le collimateur de l'ANSM.
47. Palmaro A, Bissuel R et al. ; Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients ; Pediatrics - Volume 135, number 1, January 2015 ; 49-58.
48. Paoletti O. La prescription hors AMM. Neurologies. 2003;6:46–9.
49. Laude A. Dans la tourmente du Médiator : prescription hors AMM et responsabilités. Recueil Dalloz, 27 janvier 2011, n°4, p.253-8
50. Comité technique de pharmacovigilance, Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions .Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011
51. Marché de l'alcool-dépendance France, GERS août 2014
52. Weill A, Chaignot C, Ricordeau P et al. Baclofène :données du SNIIRAM- Point de vue de la CNAMTS- Colloque Place du baclofène aujourd'hui dans la lutte contre l'alcoolisme- 3juin 2013; Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/colloque_Baclofene__cnam_20130306.pdf
53. ANSM – Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) - Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM - Octobre 2012.

54. SFA-ANPAA, Baclofène- La mesure de RTU en 7 points, version d'avril 2014
55. HAS, Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du baclofène dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation- Lioresal 10 mg comprimé sécable, Baclofène Zentiva 10 mg comprimé, 2/04/2014
56. ANSM, INSERM, Assurance Maladie, 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, juin 2017.
57. Celtipharm, Indicateur avancé sanitaire IAS, Estimation quotidienne du nombre de comprimés de baclofène vendus dans l'indication de la dépendance alcoolique . Disponible sur: <http://www.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene>
58. HAS, Commission de la transparence, Selincro 18mg, Avis décembre 2013
59. De Beaurepaire R, Jaury P. LA RTU EST-ELLE EN TRAIN D'ASSASSINER LE BACLOFÈNE? Le Flyer, 2015 .Disponible sur: http://resab.fr/wp-content/uploads/2015/08/RTU_Baclo_Flyer_60.pdf
60. Communiqué de presse des organisations syndicales de psychiatres et des sociétés savantes de psychiatrie à propos de la recommandation temporaire d'utilisation accordée au baclofène . Association BACLOFENE. 2014 . Disponible sur: <http://www.baclofene.org/baclofene/communiquede-presse-desorganisations-syndicales-de-psychiatres-et-des-societes-savantes-de-psychiatrie-apropos-de-la-recommandation-temporaire-dutilisation-accordee-au-baclofene>
61. ANSM, RTU Baclofène: Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription- Point d'information, 20/03/2015
62. ANSM, Décision du 16/09/2019 portant renouvellement de la RTU du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance, 24/09/2019
63. Blanchard S, Contre l'alcool, le remède interdit, Le Monde, 01/07/2009. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/societe/article/2009/07/01/contre-l-alcool-le-remedeinterdit_1213858_3224.html
64. Jeanblanc A, Ce médecin cobaye qui a vaincu son alcoolisme , Le Point, 02/10/2008

65. Rocfort-Giovanni, Alcoolisme: avec le baclofène, "j'ai guéri en 18 jours", Le nouvel observateur, 25 mai 2012
66. Ratel H, Sortir de l'alcoolisme: le phénomène baclofène, Sciences et Avenir, Février 2011
67. <https://resab.fr/association/>
68. <http://www.baclofene.fr/portal.php>
69. <https://www.baclofene.org/>
70. <http://baclohelp.org/>
71. <https://www.olivierameisen.fr/baclofene/association-olivier-ameisen-bienvenue-dans-la-revolution-de-laddiction/>
72. Naassila M, Paille F, SFA, Baclofène et consommation d'alcool: que peut-on dire en 2018?, rapport mars 2018
73. OFDT. La consommation d'alcool en France . Disponible sur: www.ofdt.fr
74. Bensadon A-C, Marie E, Morelle a, Inspection générale des affaires sociales, Enquête sur le Médiateur, synthèse de rapport, janvier 2011. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf
75. ANSM, L'agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM) est créée, point d'information, 30/04/2012
76. ANPAA, Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie. Disponible sur: <https://www.anpaa.asso.fr/lanpaa/qui-sommes-nous/nos-missions>
77. OFDT, Le coût social des drogues en France. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxpkv9.pdf>
78. Roberts, D. C. and Andrews, M. M. (1997) Baclofen suppression of cocaine selfadministration: demonstration using a discrete trials procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 131, 271–277.

79. Brebner K, Childress AR, Roberts D. A potential role for GABAB agonists in the treatment of psychostimulant addiction, *Alcohol and Alcoholism*, Vol 37, No5, pp. 478-484, 2002.
80. Backes EN, Hemby SE ; Contribution of ventral tegmental GABA receptors to cocaine self-administration in rats. *Neurochem Res*. 2008 Mar;33(3):459-67.
81. Ling W, Shoptaw S, Majewska D. Baclofen as a cocaine anti-craving medication: A preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacology*. 1998, 18, 5, p. 403-4.
82. Kahn R, Biswas K, Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent. *Drug and Alcohol Dependence* 2009, 103, p. 59–64.
83. Haney M, Hart CL, Vosburg SK et al. Effect of baclofen and mirtazapine on laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *A psychopharmacology (Berlin)* 2010, 211, 2, p. 233-44.
84. Nanjappa SB, Shivappa M, Chand PK, Murthy P, Benegal V. Baclofen in cannabis dependence syndrome. *Biol. Psychiatry*. 2010;68:9–10.
85. Lile J, Kelly T, Hays L, Separate and combined effects of the GABA B agonist baclofen and delta 9-THC in humans discriminating delta 9-THC, *Drug Alcohol Depend*, 2012, 126, p 216-223
86. Hughes J.R, Carpenter J.M, The feasibility of smoking reduction: An update *Addiction* 2005; 100 : p 1074-1079
87. Fattore L, Cossu G, Martellotta MC et al. Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. *Alcohol Alcohol* 2002, 37, 5, p. 495-8
88. Le Foll B, Wertheim CE, Goldberg SR. Effects of baclofen on conditioned rewarding and discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Neurosci Lett* 2008, 443, 3, p. 236-40
89. Franklin TR, Harper D, Kampman K et al. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug Alcohol Depend* 2009, 1, 103, 1-2, p. 30-6
90. Buda-Levin A, Wojnicki FH, Corwin RL. Baclofen reduces fat intake under binge-type conditions. *Physiol Behav*. 2005 Sep 15;86(1-2):176-84.

91. Broft AI, Spanos A, Corwin RL, Mayer L, Steinglass J, Devlin MJ, Attia E, Walsh BT. Baclofen for binge eating: an open-label trial. *Int J Eat Disord.* 2007 Dec;40(8):687-91.

92. ANSM, Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire, Point d'information, 22/12/2014



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : PERRIAT Lucie INE : 0903028574 Y

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 31 01 2020 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : BERNOIS Prénom : PHILIPPE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 02-12-19

Signature:

Avis du président du jury

Nom : BERNOIS Prénom : PHILIPPE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date 2-12-19

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable


Le Doyen
B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : PERRIAT

Prénom : Lucie

Titre de la thèse : Le baclofène : Evolution de la réglementation

Mots-clés : baclofène, alcoolodépendance, addiction, craving, réglementation, hors AMM, RTU

Résumé :

L'alcool est un réel problème de santé publique tuant 49000 personnes par an en France. Historiquement, les traitements disposant d'une autorisation de mise sur le marché sont souvent insuffisants et les rechutes sont très fréquentes. Le baclofène, ancienne molécule aux propriétés anti-spastiques, a émergé brutalement comme traitement de l'alcoolodépendance et met à mal le dogme de l'abstinence historiquement préconisé. Pourquoi cette molécule est-elle efficace dans la prise en charge de l'alcoolodépendance ? Son utilisation est-elle envisageable pour d'autres addictions ? Quelle est l'évolution de sa réglementation ? L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'ensemble de ces questions, et notamment sur l'évolution de sa réglementation. D'abord utilisé dans le cadre de son AMM initiale pour le traitement des contractures spastiques, le baclofène a ensuite été utilisé en prescription hors AMM pour le traitement de l'alcoolodépendance. L'encadrement de la prescription hors AMM conduit à l'obtention d'une RTU en 2014 pour une durée de 3 ans, puis à sa révision en 2017 pour une durée d'un an avant l'obtention d'une AMM en 2018 pour le traitement de l'alcoolodépendance.

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Docteur Philippe Gervois, Maître de Conférences, HDR, Pharmacien, Laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Docteur Thomas Morgenroth, Maître de Conférences, Laboratoire de droit et d'économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membres extérieurs : Docteur Olivier Saslawski, Chef de département Affaires Réglementaires, Expert CMC Senior, Les Laboratoires Servier ; Docteur Clément Delahousse, Spécialiste en Affaires Réglementaires, Celgene