

Point d'information

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Références bibliographiques

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

Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A *et al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915-22.

Addolorato G, Leggio L, Cardone S *et al.* Role of the GABA-B receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol* 2009; 43: 559-63.

Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2113-7.

Ameisen O. Treatment of alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 1519.

Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Ann Med Psychol* 2010; 168: 159-62.

Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 19-30.

Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Alcoologie Addictologie* 2010 ; 32: 119-124.

Garbutt JC, Flannery B. Baclofen for alcoholism. *Lancet* 2007; 370: 1884-5.

Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R *et al.* Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57.

Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 630-9.

Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 33-44.

Leung NY *et al.* Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006 ;18: 77-82.

Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.

Paille F *et Malet L.* Baclofène et alcool. *Site de la Société Française d'Alcoologie*, Janvier 2011.

Rolland B, Deheul S, Danel T *et al.* Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène. *Thérapie* 2010; 65: 511-518.

Alcohol dependence: after the withdrawal phase. Long-term abstinence: better health and psychosocial status. Psychosocial support for a chronic disorder. Some drugs are useful adjuncts to medical support. *Prescrire Int* 2009;18(103): 222-3.