

10 questions sur...

Le baclofène

Spectaculaire pour les uns, douteux pour les autres, le baclofène est au cœur d'une controverse médicale depuis plusieurs années. Le point en 10 questions.

■ Léa Galanopoulo

1 Comment le baclofène est-il passé de myorelaxant à traitement de l'alcoolodépendance ?

Prescrit depuis le milieu des années 1970 pour soulager les contractures musculaires spastiques, le baclofène était alors indiqué pour certaines affections neurologiques à l'instar de la sclérose en plaques ou de certaines lésions médullaires avec spasticité. **Cet agoniste des récepteurs GABA_A favorise la relaxation des muscles squelettiques.** Ce n'est qu'en 2001 que l'action du baclofène sur la dépendance à l'alcool est mise en lumière. Empiriquement, Olivier Ameisen, cardiologue, devient son propre cobaye et teste de fortes doses de baclofène pour guérir de son alcoolodépendance. Le résultat est plus que probant, suscitant l'espoir de nombreux patients et addictologues. En 2014, l'ANSM décide d'accorder une RTU au baclofène dans cette indication, renouvelée en juillet 2017. Aujourd'hui, près de 40 000 personnes alcoolodépendantes seraient traitées au baclofène. Une demande d'AMM est en cours, déposée par le laboratoire Ethypharm.

2 Y a-t-il un protocole à suivre pour introduire le baclofène ?

« Il faut environ trois mois pour que la dose soit stabilisée. Le baclofène est introduit très progressivement », nous explique le Dr Aknine, médecin généraliste addictologue à Gagny. C'est la phase de titration, avec une posologie initiale de 15 mg par jour, suivie d'une augmentation de 10 mg par jour jusqu'aux effets escomptés. En cas de mauvaise tolérance, cette progression peut être ralentie. Parce que la durée d'action du baclofène est très limitée, 4 à 5 heures tout au plus, « il doit être pris en fonction des heures de consommation du patient », ajoute le Dr Aknine, qui précise : « si un patient ne boit pas le matin, il prendra le baclofène à l'apéritif, vers 17 heures puis vers 20 heures ». Les doses augmentant, le patient a de moins en moins envie de boire. Jusqu'à devenir indifférent à l'alcool. Le baclofène s'adapte à la vie quotidienne. « Certains prennent un comprimé dans leur poche au cas où ils passeraient devant l'épicerie où ils ont l'habitude d'acheter de l'alcool », raconte le Dr Aknine.

3 Est-ce que le patient peut espérer une abstinence totale ou simplement un contrôle des doses ?

Les indications sur la RTU actualisée en 2017 sont claires. Le baclofène permet une « aide au maintien de l'abstinence » ou une « réduction majeure de la consommation chez les patients à haut risque ». En pratique, l'objectif doit être individualisé, défini avec le patient, et toujours associé à un accompagnement psychosocial. « Que ce soit l'abstinence ou la réduction des doses, le patient doit se sentir libre de son projet », nous explique le Dr Alain Morel, psychiatre et directeur général de l'association OPPELIA. Il ajoute : « l'abstinence sous contrainte abîme et est contre-productive. Alors que la consommation contrôlée fonctionne bien ». C'est sur le craving, l'envie irrépressible de boire, que la molécule apporte certainement le plus de soutien, comme nous le confirme Jean Imbert, pharmacien en Charente-Maritime et rédacteur d'une thèse sur le baclofène. « **Le baclofène s'inscrit dans le changement de paradigme dans la prise en charge de l'addiction** : aujourd'hui on ne va plus viser l'abstinence, synonyme de frustration, mais la réduction des doses », soulève-t-il.

4 000 patients
prennent des doses de baclofène supérieures à 150 mg par jour.

Source : Baclohelp

40 000 Français
utiliseraient du baclofène selon les estimations.

Source : Baclohelp

5 Que disent les études sur l'efficacité du baclofène ?

En avril, l'ANSM jette un pavé dans la mare en jugeant l'efficacité du baclofène insuffisante. L'avis, rendu par une poignée d'experts du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), balaie les constatations cliniques de nombreux addictologues. « De mon expérience personnelle, l'efficacité est très nette. Ce médicament est bien plus efficace que les autres, comme l'acamprosate. C'est vraiment une voie d'espérance, notamment pour les patients qui ont des antécédents de sevrage », estime Alain Morel. Un constat entièrement partagé par le Dr Xavier Aknine, qui cite l'étude Bacloville : « Pour moi, c'est l'étude de référence. **Elle a montré 56 % d'efficacité pour le baclofène contre 36 % pour le placebo** ». Pourtant, ces études peinent à convaincre l'ANSM, qui les juge significativement faibles, hormis sur le craving. Une conclusion reprise par la Société Française d'Alcoologie (SFA) qui pointe du doigt « des faiblesses méthodologiques » du côté des pour comme des contres. « Cela appelle à poursuivre l'évaluation, ce que permet la RTU », relativise Jean Imbert. Le baclofène n'est pas un médicament miracle et le pourcentage d'échecs reste important.

6 Est-ce que le baclofène expose vraiment à des risques de décès et d'hospitalisation ?

Au-delà d'en critiquer l'efficacité, l'ANSM pose la question de l'innocuité du baclofène. Elle s'appuie ainsi sur une étude conduite par la CNAM et l'Inserm, entre 2009 et 2015. Entre 75 et 180 mg de baclofène par jour, le risque d'hospitalisation était augmenté de 16 % et celui de décès multiplié par 1,5. **Au-delà de 180 mg, le taux d'hospitalisation grimpait de 45 % et celui de décès de plus de 200 %**. Une étude de corrélation, qui n'avance aucune causalité, critiquée pour ses biais méthodologiques. « Déjà, c'est un mélange anarchique de données collectées avant et après la RTU de 2014. Ensuite, le dernier groupe n'est pas statistiquement significatif, car il intègre très peu de patients », analyse le Dr Aknine. Par ailleurs, certaines études sont écartées et il ne figure aucune notion de degrés d'intoxication alcoolique. Le Dr Alain Morel s'étonne également de ces résultats : « le lien avec les incidents de santé est abusif, car les patients qui prennent du baclofène sont déjà dans des situations lourdes ». L'alcool est responsable chaque année de 49 000 morts.

4

Comment explique-t-on l'action du baclofène sur l'addiction ?

Agoniste du récepteur GABA_B, le baclofène diminue la motivation à boire, en inhibant la libération de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline. **Potentiellement, son action peut donc s'étendre à d'autres drogues touchant le système gabaergique comme la cocaïne.** En 2015, l'ANSM avait d'ailleurs alerté contre son utilisation détournée dans les troubles du comportement alimentaire. Par son action centrale, le baclofène expose à des risques de sédation, notamment en association avec un antihypertenseur, un anxiolytique, un hypnotique, du levodopa ou encore un antidépresseur imipraminique. « *En primo-prescription, il faut toujours insister sur les effets indésirables* », conseille Jean Imbert. Les nausées, la somnolence, les céphalées et l'asthénie sont très fréquentes, « mais sont réversibles à mesure que le traitement avance » ajoute le pharmacien. « Au comptoir, il ne faut jamais oublier d'être à l'écoute du patient, ne pas être dans le jugement », insiste-t-il.

© DNY59 / Stock

Juin 2018 • PHARMA N°153 • 41

7 Pourquoi l'ANSM a-t-elle décidé de réduire la posologie maximale à 80 mg par jour ?

Par prudence, et sans attendre l'avis du CSST, l'ANSM a abaissé dès juillet la dose maximale de baclofène à 80 mg. Une modification tout juste validée par le Conseil d'État, après un recours déposé contre l'ANSM par une patiente. Raison invoquée : la sécurité des patients. Le Dr Aknine, présent dans le Comité d'élaboration de la RTU, rapporte : « **En moyenne la posologie était plutôt de 110 mg par jour parmi les patients inclus dans la RTU** ». Une baisse « pas du tout adaptée » pour l'addictologue, qui craint une rechute brutale entraînant un syndrome de sevrage chez ces patients. Même constatation pour Alain Morel, qui regrette que l'avis de l'ANSM soit « *rédigé par des experts qui n'ont aucun contact avec les patients alcoolodépendants. Je ne comprends pas que l'on condamne le médicament quand on connaît les conséquences que cela va avoir : éloigner les patients d'une thérapie médicamenteuse efficace* ».

8 Juridiquement, qu'est-ce que l'on risque à délivrer plus de 80 mg ?

Si les médecins peuvent encore prescrire plus de 80 mg de baclofène hors AMM, qu'en est-il de la responsabilité du pharmacien ? Le premier réflexe est d'appeler le prescripteur pour connaître l'historique du patient et éviter une erreur néfaste. Cependant, « **le pharmacien engage, en délivrant hors protocole, ses responsabilités pénales et ordinaires** », indique Jean Imbert, qui consacre une partie de sa thèse à la question. À l'heure actuelle, aucune jurisprudence n'existe sur le sujet, toujours soumis à interprétation. Le patient peut être averti de cette situation hors clous et de la balance bénéfice/risque. « *Si on bute sur une prescription, la trouvant étonnante, hasardeuse ou que le médecin n'est pas un habitué au baclofène, ce n'est pas anticonfraternel d'orienter le patient vers un prescripteur habitué spécialiste* », ajoute Jean Imbert, citant l'article 4235-62 du code de déontologie. Globalement, la prescription doit être faite dans l'intérêt du patient, et « **le pharmacien est seul avec son intime conviction. Sa prise de responsabilité est totale** », estime-t-il.

9 Sevrage, contre-indication, alcoolisation... Comment gérer les complications au comptoir ?

L'ANSM rappelle que la dose doit être baissée progressivement, de 10 à 15 mg par jour en cas de sevrage. La vigilance s'impose au comptoir car « *le sevrage peut être mortel* », insiste Jean Imbert, « *il ne faut jamais diminuer la dose d'un coup* ». **Attention également en cas de troubles psychiatriques et d'épilepsie, qui peuvent être aggravés par le baclofène.** Il est contre-indiqué chez les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, en âge de procréer sans contraception efficace ou en cas d'insuffisance rénale et d'allergie au blé. Enfin, la conduite de véhicules doit être évitée pendant toute la phase de titration. « *Il faut également faire attention aux patients qui se remettent à boire beaucoup, à l'occasion d'une soirée ou après une période d'abstinence, et qui prennent de fortes doses de baclofène. Il y a un risque de perte de vigilance, voire de coma* », précise le Dr Xavier Aknine.

10 Peut-on attendre une décision dans les prochains mois ?

Face à ces controverses, patients, pharmaciens et médecins ont parfois du mal à se positionner. « *Les débats pour et contre sont agressifs et déraisonnés* », commente Jean Imbert. Et **la demande d'AMM pourrait bien avoir un coup dans l'aile**, notamment si des comprimés plus dosés ont été envisagés par Ethypharm. Désormais, tout le monde attend avec impatience la concertation organisée par l'ANSM en juillet entre prescripteurs et associations de patients. « *Nous espérons ne pas être bloqués à nouveau par des mesures restrictives* », confie le Dr Morel. Une décision « *responsable et réaliste, avec la mise en place d'un cadre pour limiter les complications* » est attendue par le Dr Aknine. « *Nous ne pouvons pas être dans l'inaction et passer à côté du baclofène* », conclut-il.

49 000 personnes décèdent chaque année des conséquences de l'alcool.

Source : Insee