

Académie d'Orléans-Tours
Université François Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

MARCHAIS Lucie

Née le 09 Septembre 1985 à Châteauroux

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2013

**Quelles sont les raisons qui motivent les médecins généralistes
ayant une pratique d'alcoologie à prescrire ou non le baclofène
chez les patients alcoolodépendants ?**

Jury

Président du Jury : Monsieur le Professeur DANQUECHIN DORVAL Etienne

Membres du jury : Madame le Professeur LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

Monsieur le Professeur PAINAUD Gilles

Monsieur le Professeur HUAS Dominique

Monsieur le Docteur BONNEMAISON Georges

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire

Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique LE GUELLEC Chantal MACHET Marie-Christine MARUANI Annabel	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique Anatomie et Cytologie pathologiques Dermatologie
MM.	PIVER Eric ROUMY Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle ESNARD Annick	Sciences du Médicament Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Je remercie le Professeur Danquechin Dorval d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse ainsi que les membres de mon jury : le Professeur Lehr-Drylewicz, le Professeur Paintaud et le Docteur Bonnemaïson.

Merci au Professeur Huas qui a su me diriger dans mon travail telle « une main de fer dans un gant de velours », avec beaucoup de patience et de disponibilité.

Je tiens également à remercier mes maîtres de stage qui m'ont confortée dans mon souhait de devenir médecin : le Docteur Karine Méar qui m'a appris les bases de la cardiologie ; le Docteur Thierry Keller qui m'a appris qu'être médecin c'est avant tout être à l'écoute des autres ; les Docteurs Marot, Magontier, Cloarec, Come, Urvois-Grange et Bouillo des urgences pédiatriques de Clocheville qui ont su me faire apprécier la pédiatrie malgré mes à priori ; tous les médecins urgentistes de Châteauroux que je vais bientôt rejoindre ainsi que les réanimateurs d'Orléans que je vais bientôt quitter.

Toute ma gratitude revient bien sûr à ma famille qui m'a soutenue tout au long de mon parcours : principalement mes parents qui ont dû faire des sacrifices pour me permettre d'atteindre mon but et à mon petit frère parti en Guyane qui m'a plus souvent vu travailler que m'amuser.

Merci à mes grands-parents qui ont su être présents quand il le fallait, avec un petit clin d'œil à Mamie Jeanine qui m'a souvent faite réciter mes cours de PCEM 1 sans jamais rien y comprendre ; à mes oncles et tantes, cousins et cousines.

Merci à mes amis d'enfance qui m'ont suivie de près ou de loin : Séverine, Fanny, Charlotte, Fanfan, Mathieu, Auréline et j'espère ne pas en oublier... ; à mes amies rencontrées en médecine : Alicia, Sophie, Dalila et Cécile ; et à mes co-internes de réanimation : Clémence, Lucile, Alban, Anté et Adrien (qui a participé à l'élaboration de ce travail).

Merci à ma Lulu d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments, pour cette aventure vécue côte à côte et qui ne s'arrête pas là.

Merci à toi, malgré ces hauts et ces bas qui nous caractérisent, d'être toujours à mes côtés neuf ans après.

Résumé

Contexte : En France, 5 millions de personnes souffrent d'alcoolodépendance. Trois médicaments ont l'AMM dans cette indication mais aucun n'a démontré une réelle efficacité à long terme. Le baclofène, agoniste du récepteur GABA-B; offre peut être des perspectives d'avenir mais peu d'essais randomisés avec un suivi à long terme ont été réalisés. Chez les malades alcoolodépendants il est prescrit hors AMM. Notre étude avait pour but d'évaluer la proportion de prescripteurs ou non du baclofène parmi les médecins généralistes de la région Centre ayant une pratique d'alcoologie et d'identifier les raisons motivant ou non une prescription.

Méthodes : Cinquante-cinq questionnaires ont été remis aux médecins présents lors de la 6^{ème} rencontre des alcoologues de la région Centre - Pays de Loire puis du 15 janvier au 15 mai 2013 par courriels ou courriers aux médecins généralistes identifiés comme ayant une pratique d'alcoologie, par l'intermédiaire des CSAPA.

Résultats : Quarante-cinq réponses ont été obtenues. Vingt-quatre des médecins avaient prescrit au moins une fois le baclofène chez leurs patients alcoolodépendants. Cette prescription était principalement justifiée par le fait que les autres médicaments avaient peu d'efficacité. 83% d'entre eux l'avaient déjà interrompu pour inefficacité ou effets secondaires. La posologie journalière maximale prescrite était en moyenne de 129mg/j +/- 78. Les raisons d'une non prescription étaient l'absence de demande des patients, l'absence d'AMM, des études insuffisantes et des effets secondaires importants.

Discussion : Malgré l'absence d'AMM, ces résultats ont montré que le baclofène était fréquemment prescrit, parfois à hautes doses dans le traitement de l'alcoolodépendance. Les études nationales devraient permettre aux autorités sanitaires d'établir un cadre légal de prescription du baclofène dans l'indication de l'alcoolodépendance.

Mots clés : alcoolodépendance – baclofène – médecins généralistes

Which are the reasons which motivate the general practitioners having a practice of alcohol science to be prescribed or not the baclofen at the alcohol-dependant patients?

Context: In France, 5 million people have alcohol issues. Three drugs are approving with French marketing approval (AMM) against alcohol dependencies, but none of them has demonstrated long term effectiveness. The use of Baclofen, as agonist of the B subunit of gaba-aminobutyric acid receptor, offer some perspective but no study evaluated it on the long term. Baclofen do not have the AMM concerning alcohol dependencies. The aim of our study is to evaluate the proportion of general practitioners (specialized in alcoholology in Region Centre) prescribing Baclofen and identify the motivating reasons or not a prescription.

Method: Fifty five inquiries were given to general practitioners present during the 6th meeting of alcoholology in region Centre - Pays de Loire then from January 15th till May 15th, 2013 by e-mails or mails to the general practitioners identified as having a practice of alcohol science, through the CSAPA.

Results: On 45 answers, 24 of them have prescribed at least once time Baclofen on alcohol dependencies. There justification where based on the lack of efficiency of other therapy. 83 % of them had already interrupted it for ineffectiveness or side effects. Daily maximal dose was on average 129mg/d +/- 78. The reasons of a not prescription were the absence of request of the patients, the absence of AMM, insufficient studies and important side effects.

Discussion: In spite of the absence of AMM, these results showed that the baclofen was frequently prescribed, sometimes in high doses in the treatment of the alcohol dependance. The national studies should allow the sanitary authorities to establish a legal frame of prescription of the baclofen in the indication of the alcohol dependance.

Keywords: alcohol dependence – baclofen - general practitioners

Table des matières

Table des figures	11
Introduction	12
Méthode	14
1- Type d'étude	14
2- Déroulement de l'étude	14
3- Statistiques	15
Résultats	16
1- Caractéristiques de la population étudiée	16
2- Données concernant la prescription ou non du baclofène	17
3- Evaluation des circonstances de prescription ou non du baclofène	18
4- Description des schémas posologiques utilisés et suivi réalisé	21
5- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du baclofène	22
Discussion	23
1- Validité du travail de thèse	23
2- Comparaison de nos résultats avec les études françaises	23
3- Comparaison de nos résultats avec 5 principales études étrangères	24
4- Analyse du comportement des médecins généralistes de notre étude quant à leur prescription du baclofène	25
5- Conclusion	25
Bibliographie	26
Annexes	29
- Annexe 1 : questionnaire de thèse	29
- Annexe 2 : tableaux récapitulatifs des principales études sur l'efficacité du baclofène dans le maintien du sevrage à l'alcool	32
- Annexe 3 : tableaux récapitulatifs des principales études sur l'utilisation du baclofène au cours du syndrome de sevrage	47

Table des figures

Figure 1 : Lieu d'exercice des médecins généralistes répondants	16
Figure 2 : Répartition des médecins prescrivant, ou non, le baclofène	17
Figure 3 : Avis des médecins sur les causes de non prescription du baclofène	18
Figure 4 : Indications du traitement par baclofène	19
Figure 5 : Raisons ayant conduit à la prescription du baclofène	19
Figure 6 : Circonstances de prescription du baclofène	20
Figure 7 : Durée de suivi des patients sous baclofène	21
Figure 8 : Avis des médecins prescripteurs sur les effets secondaires du baclofène	22

Introduction

La consommation d'alcool est un problème de santé public important. Elle est responsable de 45 000 à 60 000 décès annuels en France. Près de 10% des français de plus de 18 ans ont un problème avec l'alcool allant de la consommation à risque à la dépendance **(1) (2) (3)**.

Actuellement 3 médicaments possèdent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des malades alcoolodépendants : l'acamprosate (Aotal®), la naltrexone (Revia®) et le disulfiram (Esperal®). Cependant aucun n'a démontré actuellement une efficacité à long terme **(4) (5)**.

Un 4^{ème} médicament : le nalméfène (Sélincro®), un agoniste des récepteurs opioïdes, pris à la demande, a reçu le 25 février 2013, une autorisation de mise sur le marché européen. Il est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients dépendants **(6) (7)**.

Le baclofène, myorelaxant à point d'impact médullaire, agoniste du récepteur GABA-B; est prescrit hors AMM par certains médecins depuis quelques années. Utilisé pour la première fois en 1993 chez des patients alcoolodépendants, le baclofène s'est montré supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression **(8)**. Plusieurs essais cliniques ont ensuite été menés à faible dose (30 mg/j).

La première utilisation du baclofène à haute dose dans le traitement de la dépendance à l'alcool en France date de 2008 et coïncide avec la publication d'un livre **(9)**. Une réponse dose-dépendante a été montrée en 2011 dans des essais cliniques **(10)**.

Depuis, 30 000 à 50 000 patients seraient traités par ce produit, hors AMM pour une dépendance à l'alcool, mais le nombre exact reste cependant flou en France.

En 2004, l'assurance-maladie déclare avoir remboursé 1,326 millions de boîte de baclofène. Puis, elle a noté une augmentation constante, jusqu'à plus de 3 millions en 2012.

Plus de 10 000 généralistes auraient prescrit au moins une fois du baclofène pour une dépendance à l'alcool à un patient depuis 2012 **(11)**.

Plusieurs facteurs expliquent l'utilisation du baclofène hors AMM :

- quelques résultats sur le plan de l'efficacité dans plusieurs études ;
- une forte demande de la part des malades alcoolodépendants liée à une très importante campagne de promotion par Internet ;
- les médicaments disponibles sur le marché ont une efficacité controversée.

Les pouvoirs publics semblent encore douter de l'utilité de ce médicament.

Cependant, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) dans son communiqué d'avril 2012 signalait que « *le recours au baclofène doit être considéré au cas par cas et avec une adaptation posologique individuelle afin de garantir dans le temps la dose utile pour chaque patient* » **(12)**.

Face à une pression croissante des prescripteurs, en avril 2012 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé le lancement d'un premier essai clinique contrôlé en ville (étude Bacloville), chez des patients souffrant d'une dépendance à l'alcool, suivis sur une durée minimale d'un an. Un deuxième essai contrôlé

(étude Alpadir) chez des patients dont le traitement est initié en milieu hospitalier, a été autorisé en octobre 2012 **(13)**.

De plus, la délivrance d'une « recommandation temporaire d'utilisation » (RTU) valable pour trois ans devrait bientôt être délivrée.

C'est dans ce contexte de controverse que notre étude a été menée en région Centre auprès de médecins généralistes ayant une pratique d'alcoologie.

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la proportion de prescripteurs ou non du baclofène.

Les objectifs secondaires étaient :

- l'évaluation des circonstances de prescription ou non du baclofène ;
- la description des schémas posologiques utilisés et du suivi réalisé ;
- l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du baclofène.

Méthode

1- Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive réalisée auprès de médecins généralistes ayant une pratique de médecine générale et d'alcoologie dans la région Centre.

L'étude s'est déroulée entre décembre 2012 et avril 2013.

Les critères d'inclusion étaient : tous médecins ayant une pratique d'alcoologie avec une formation initiale de médecine générale, et une pratique de médecine générale en région Centre.

Les critères d'exclusion étaient les médecins ayant rempli le questionnaire mais n'exerçant pas dans la région Centre.

Chaque médecin devait remplir de façon anonyme un questionnaire (cf annexe 1) et le remettre à la thésarde.

2- Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en 2 temps :

- mise à disposition des questionnaires lors de la 6^{ème} rencontre des alcoologues de la région Centre - Pays de Loire à Blois le 07 décembre 2012 ;

- envoi des questionnaires par courriels aux médecins généralistes identifiés comme ayant une pratique d'alcoologie par l'intermédiaire des CSAPA, après les avoir informés par téléphone du but de l'étude et obtenu leur accord oral.

Puis, relance par courriers avec enveloppes-réponse pour ceux n'ayant pas répondu à deux courriels successifs envoyés à un mois d'intervalle.

Cette deuxième partie du recrutement s'est déroulée du 15 janvier 2013 au 15 mai 2013.

Les critères étudiés étaient :

- lieu d'exercice de la prise en charge des patients alcoolodépendants : cabinet de médecine générale, CSAPA, les deux, en hospitalisation ;

- la prescription ou non de baclofène chez au moins un patient alcoolodépendant ;

- les raisons de cette prescription ou de cette non prescription ;

- les posologies utilisées initialement et maximales ;

- la durée et la fréquence de suivi chez ces patients sous baclofène ;

- l'efficacité et la tolérance observées.

Plusieurs réponses par item étaient possibles.

3- Statistiques

L'analyse des données a été réalisée à partir d'un tableur Excel.

Les résultats concernant les variables numériques sont présentés sous forme de moyenne avec écart-type.

Les résultats des variables qualitatives sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages.

Résultats

Sur 13 médecins généralistes présents, 10 questionnaires ont été récupérés suite à la 6^{ème} rencontre des alcoologues de la région Centre - Pays de Loire à Blois, le 07 décembre 2012. Puis, 42 courriels ont été envoyés après avoir obtenu l'accord téléphonique et l'adresse électronique des médecins contactés. 23 questionnaires ont ainsi été recueillis. La relance par courriers après absence de réponse à 2 mails successifs a permis de recueillir 12 questionnaires supplémentaires. Au total, 45 questionnaires sur 55 envoyés ont été analysés (82%).

1- Caractéristiques de la population étudiée

La répartition de l'exercice des médecins est détaillée dans la figure 1.

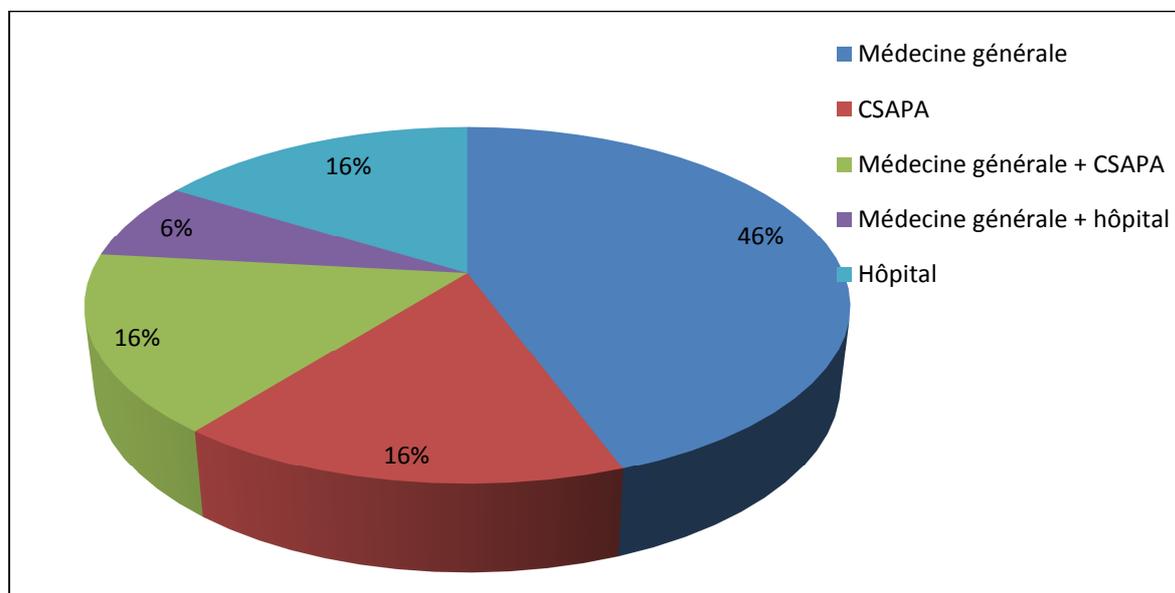


Fig. 1 : Lieu d'exercice des médecins généralistes répondeurs (n=45)

Près de la moitié des répondeurs pratiquait l'alcoologie en médecine générale uniquement.

2- Données concernant la prescription ou non du baclofène

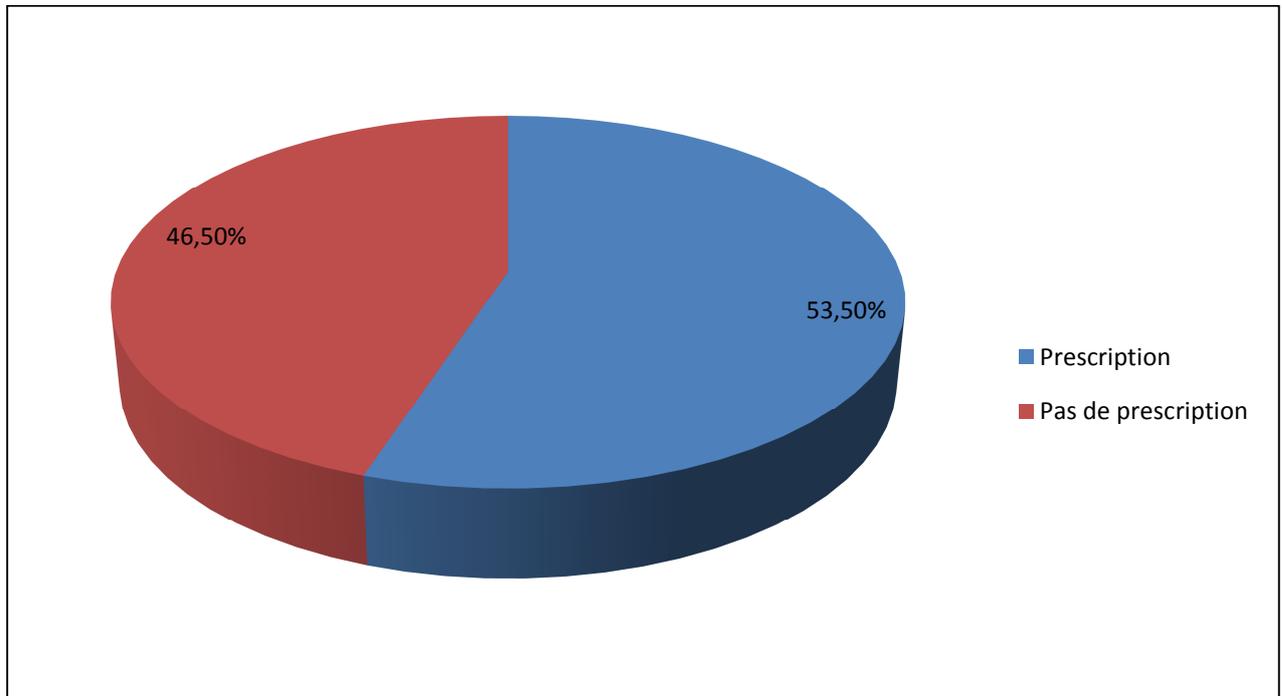


Fig. 2 : Répartition des médecins prescrivants, ou non, le baclofène

Parmi les médecins prescrivants de baclofène : 37,5% exerçaient en médecine générale, 21 % en CSAPA, 25% en médecine générale et en CSAPA, 4% en médecine générale et dans une structure hospitalière et 12,5% uniquement à l'hôpital.

Parmi ceux ne le prescrivants pas : 57% des médecins exerçaient l'alcoologie en médecine générale, 9,5% en CSAPA, 4% en médecine générale et en CSAPA et 29,5% des médecins exerçaient également à l'hôpital.

3- Circonstances de prescription ou non du baclofène

Non prescripteurs : 21 médecins ont déclaré ne pas prescrire le baclofène.
Les principales raisons de cette non prescription sont exposées dans la figure 3.
(Plusieurs raisons pouvaient être évoquées)

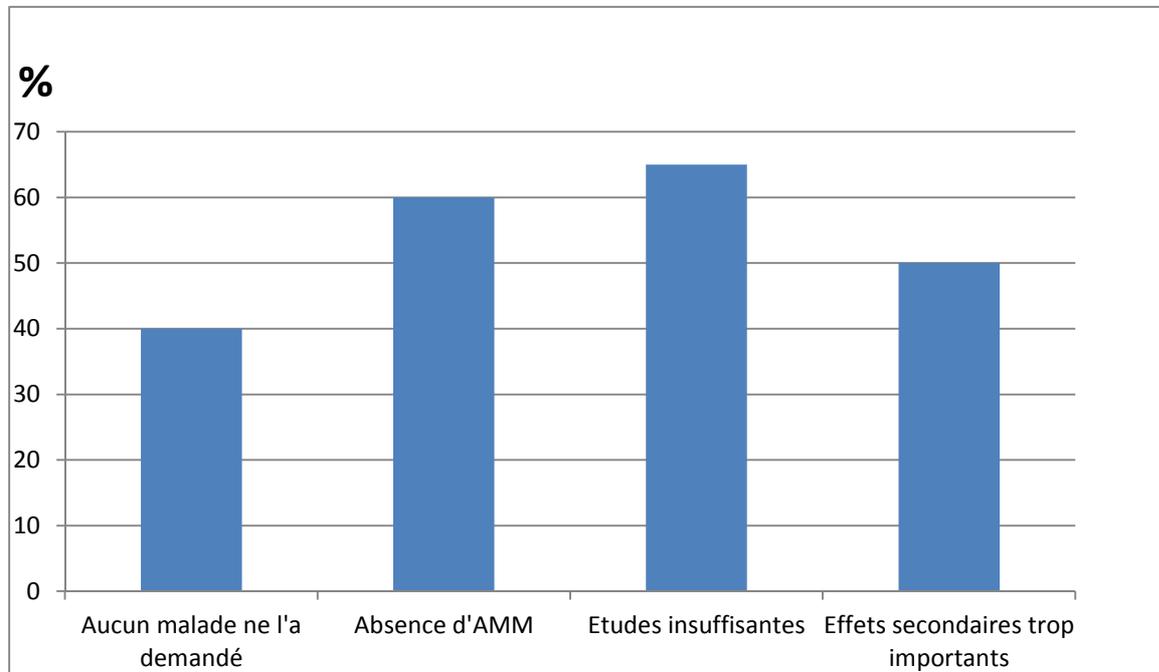


Fig. 3 : Avis des médecins sur les causes de non prescription du baclofène (n = 21)

Prescripteurs : 24 médecins ont déclaré prescrire ou avoir déjà prescrit du baclofène chez au moins un patient alcoolodépendant. Il leur a été demandé s'ils jugeaient que le baclofène était un traitement de sevrage ou de maintien de l'abstinence (cf Fig. 4)

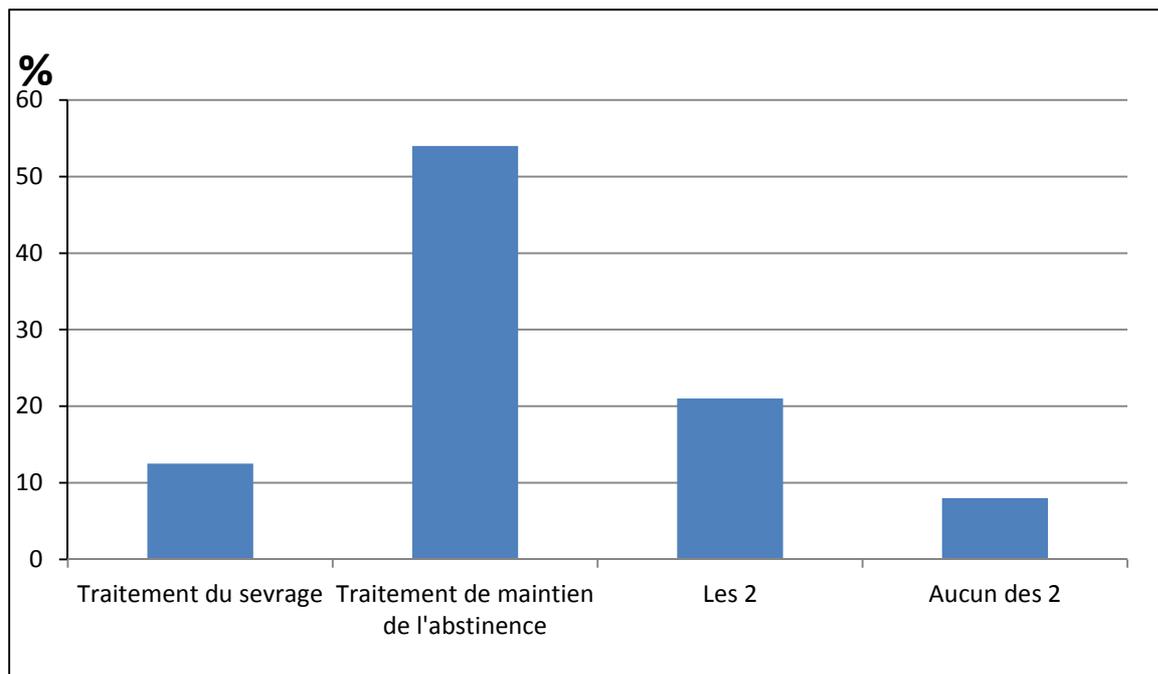


Fig. 4 : Indications du traitement par baclofène (n = 24)

Les raisons qui avaient amené la prescription du baclofène sont représentées dans la figure 5.
(Plusieurs raisons pouvaient être évoquées)

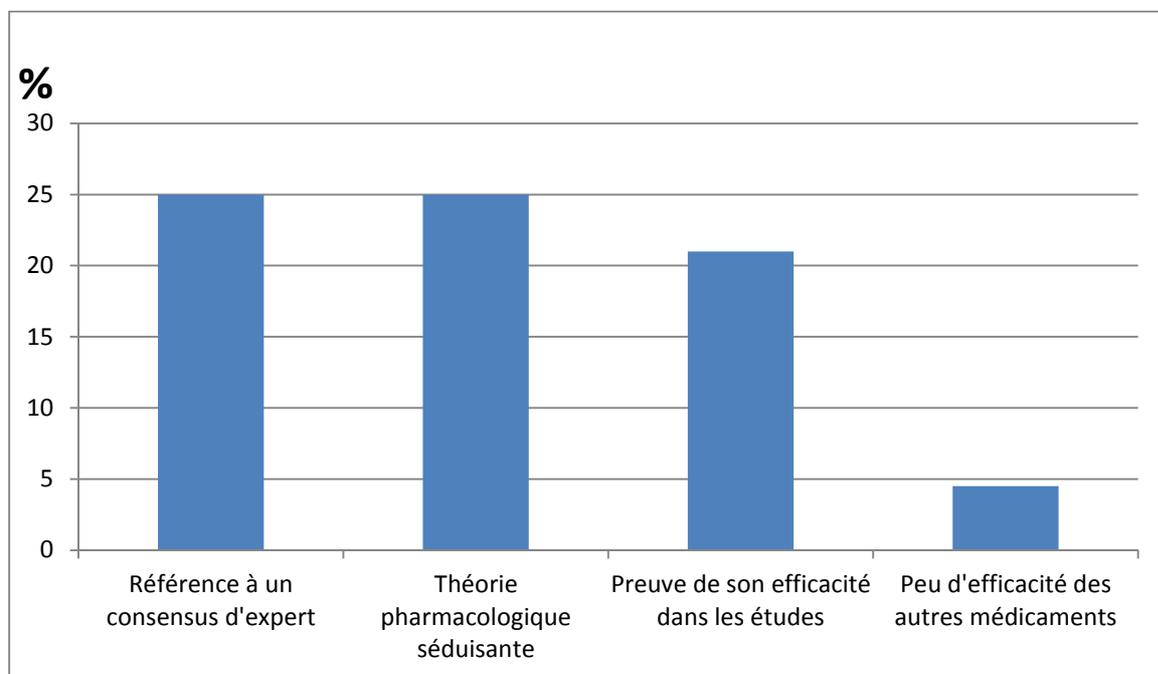


Fig. 5 : Raisons ayant conduit à la prescription du baclofène (n = 24)

Les circonstances de prescription du baclofène sont représentées dans la figure 6.
(Plusieurs réponses possibles)

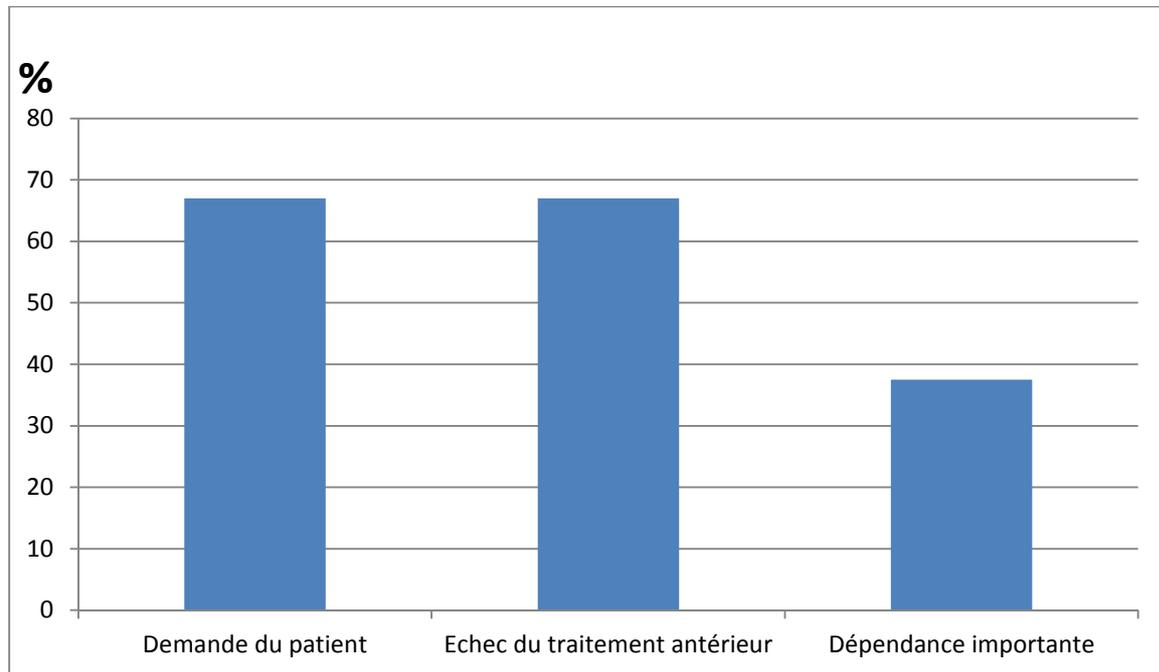


Fig.6 : Circonstances de prescription du baclofène (n = 24)

33% des médecins prescripteurs prenaient en compte l'âge du patient et dans ce cas, 75% d'entre eux prescrivaient ce produit chez les plus de 50 ans.

54% prenaient en compte l'ancienneté de l'alcoolodépendance.

Il n'y avait pas d'initiation du traitement lors :

- de l'existence d'une insuffisance hépatique chez 14 médecins (58%) ;
- de l'existence de comorbidités psychiatriques importantes telles que les troubles bipolaires ou schizophréniques pour 15 médecins (62,5%) ;
- de polyaddictions pour 4 médecins (16,5%) ;
- d'autres causes pour 9 prescripteurs (37,5%) telles que l'épilepsie et l'insuffisance rénale sévère.

4- Schémas posologiques utilisés et suivi réalisé

La posologie quotidienne lors de l'initiation du traitement était de 30 mg/jour pour 66,5% des prescripteurs. Le schéma posologique au long cours dépassait 30mg/jour pour 62,5%.

La posologie journalière maximale prescrite était en moyenne de 129 mg/j +/- 77.

La durée de suivi des patients sous baclofène dépassait dans plus de 80% des cas 3 mois.

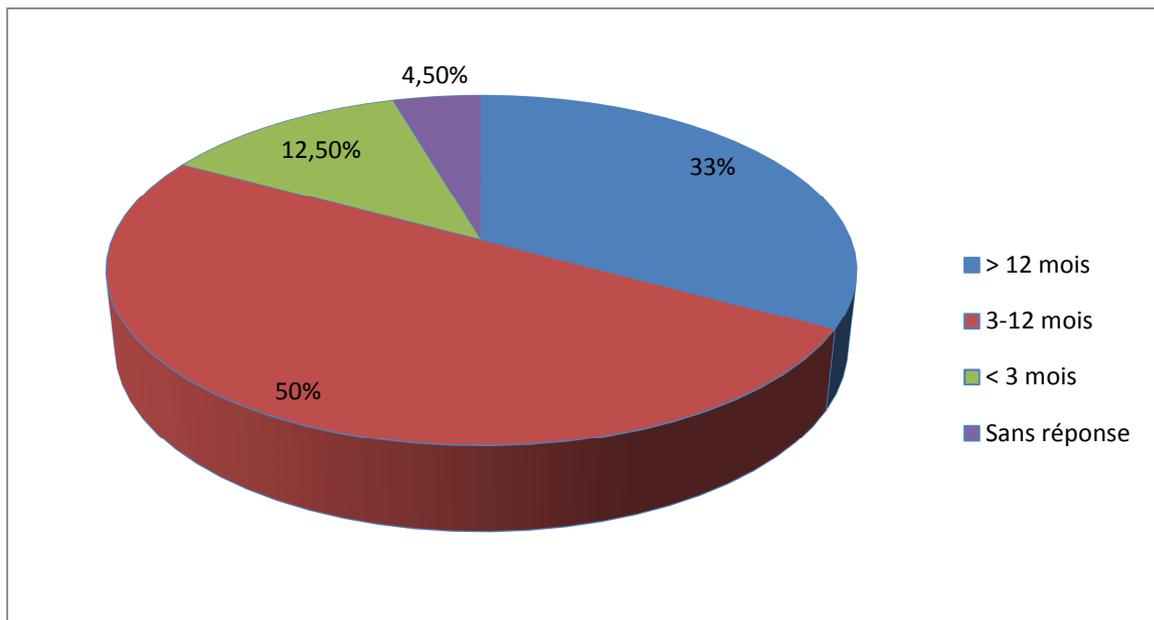


Fig. 7: Durée de suivi des patients sous baclofène

La fréquence moyenne de suivi des patients sous baclofène était d'une consultation tous les 27 jours +/- 7 jours.

5- Efficacité et tolérance du baclofène

83% des médecins (n = 20) ayant prescrit du baclofène avaient déjà interrompu ce traitement pour les raisons suivantes (plusieurs pouvaient être évoquées) : 14 de ces médecins (58%) jugeaient que ce traitement était inefficace chez leurs patients, 12 (50%) que les effets secondaires présentés étaient trop importants, 6 (25%) car leurs patients étaient devenus abstinents.

42% des médecins prescripteurs ont jugé que le baclofène permettrait d'obtenir une abstinence chez leurs patients alcoolodépendants. 50% qu'il permettrait une réduction de la consommation d'alcool en dessous des seuils définis par l'OMS, 71% le trouvaient efficace sur la réduction du craving, 25% sur la réduction de l'anxiété, 8% sur celle de la dépression. 8% ont rapporté un échec de ce traitement chez leurs patients.

Plus de la moitié des médecins prescripteurs avaient jugé les effets secondaires observés au cours du traitement par baclofène non négligeables (cf Fig. 8).

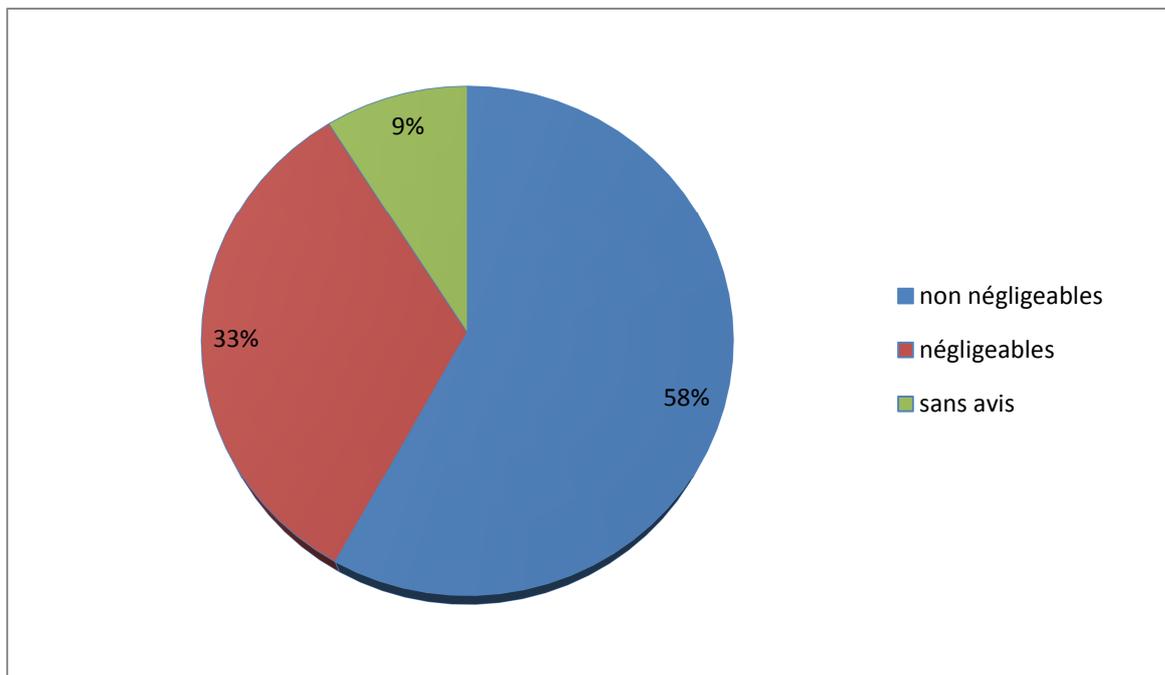


Fig. 8 : Avis des médecins prescripteurs sur les effets secondaires du baclofène (n = 24)

Discussion

1- Validité du travail

Sur les 55 médecins généralistes sollicités, 45 ont répondu (82%). Ce taux est particulièrement élevé si on le compare aux taux de réponses habituellement obtenus dans ce type d'étude (autour de 24%).

Cependant, le nombre de sujets interrogés était peu important (n=55). Ceci s'explique par le fait que tous les CSAPA de la région Centre n'ont pas été contactés, soit par difficultés techniques, soit parce que certains ne souhaitaient pas communiquer les coordonnées des médecins ayant une activité dans leur établissement.

D'autre part, les médecins ayant une pratique de médecine générale et prenant en charge des patients alcoolodépendants dans la région Centre sont difficiles à identifier, car il n'existe aucun mode de recensement de cette pratique.

Il existe peut-être un biais quant à la représentativité de notre échantillon.

Pour autant, les praticiens qui n'ont pas participé à notre étude par manque d'exhaustivité de notre recensement auraient-ils répondu différemment ?

2- Comparaison de nos résultats avec les études françaises

Etudes	Année	Durée de suivi des patients	Posologie de baclofène	Efficacité	Effets secondaires, tolérance
Ameisen O et De Beaurepaire R (14)	2010	3 mois	Moy =145mg/j Max =330mg/j	Abstinence=50%	88% des patients → effets secondaires mineurs
Gache P (15)	2010	1 an	Max=3mg/kg/j	Abstinence=48%	15% des patients → arrêt du traitement
Rigal L (16)	2011	1 an	Moy=145mg/j Max=400mg/j	Abstinence=59% Réduction du craving=92%	86% des patients → effets secondaires transitoires 3% → arrêt du traitement
Notre étude	2013	+ de 3 mois dans 83% des cas	Moy=129mg/j Max=320mg/j	Abstinence=42% Réduction du craving=71%	36% → arrêt du traitement car effets secondaires jugés trop importants

Comparaison des résultats des études françaises sur l'efficacité du baclofène dans le maintien du sevrage à l'alcool avec notre étude

Dans les études françaises, tout comme dans notre étude ; on constate que la posologie de 30mg/j préconisée n'est pas respectée contrairement aux recommandations de l'HAS. Ceci est peut-être lié au fait que la prescription de baclofène se banalise malgré la réticence des autorités sanitaires.

Plus d'un tiers de notre échantillon a déclaré avoir déjà arrêté le traitement à cause d'effets secondaires non négligeables, ce qui ne semble pas comparable aux autres études puisque dans les autres séries, seulement 3 à 15% des patients ont interrompu leur traitement à cause de cela. Sur ce plan, il est difficile de comparer une réponse déclarative de médecins à un résultat de suivi de patients.

Les résultats concernant l'obtention d'une abstinence ou une réduction du craving sont quasiment similaires. Cette constatation suggère que le baclofène pourrait avoir un effet positif chez les patients alcoolodépendants.

3- Comparaison de nos résultats avec 5 principales études étrangères

Etudes	Année	Durée de suivi	Posologie de baclofène	Efficacité	Effets secondaires, tolérance
Addolorato G (17)	2000	4 semaines	30mg/j	Abstinence=70% Réduction significative du craving	Effets secondaires mineurs avec résolution en 1-2 semaines
Addolorato G (18)	2002	4 semaines	30mg/j	Abstinence=70% Réduction significative du craving et de l'anxiété Pas de différence significative sur la dépression	25% des patients → effets secondaires transitoires
Addolorato G (19)	2007	12 semaines	30mg/j	Abstinence=71% Réduction significative du craving	19% des patients → effets secondaires transitoires
Flannery B (20)	2004	12 semaines	30mg/j	Abstinence=0% Réduction significative de la consommation, du craving et de l'anxiété	17% des patients → arrêt du traitement

Garbutt J (21)	2010	12 semaines		Abstinence=50% mais pas de différence significative vs placebo tout comme pour le craving, l'anxiété et la dépression	28% → somnolence 3% → céphalées
Notre étude	2013	+ de 3 mois dans 83% des cas	Moy=129mg/j Max=320mg/j	Abstinence=42% Réduction du craving=71% Réduction anxiété=25% Réduction de la dépression=8%	36% → arrêt du traitement car effets secondaires jugés trop importants

Comparaison des résultats des études étrangères sur l'efficacité du baclofène dans le maintien du sevrage à l'alcool avec notre étude

Dans les études étrangères dont la majorité est publiée par la même équipe, les taux d'abstinence obtenus sont beaucoup plus importants. La population incluse serait-elle différente ou s'agit-il d'un effet centre ?

Les effets secondaires rapportés dans ces essais sont tous jugés comme mineurs et n'ont que rarement conduit à un arrêt du traitement ce qui est de discordant avec les résultats de notre étude. Cependant, les doses de baclofène utilisées étaient moindres.

Chacune de ces études a été menée sur 1 à 3 mois. Est-ce suffisant pour juger de l'efficacité chez des patients, alcoolodépendants depuis plusieurs années ?

4- Analyse du comportement des médecins généralistes de notre étude quant à leur prescription du baclofène

Plus de 50% des médecins interrogés ont déclaré avoir déjà prescrit au moins une fois du baclofène alors que cette molécule n'a pas d'autorisation de mise sur le marché.

De plus 36% d'entre eux ont déjà interrompu le traitement à cause des effets secondaires. Il semble paradoxal de prescrire ce médicament à des doses nettement supérieures aux recommandations alors que ses effets indésirables sont jugés comme non négligeables.

5- Conclusion

Quelques années après les répercussions de l'affaire Médiator®, il semble prudent d'attendre les résultats des 2 études françaises en cours (Bacloville et Alpadir) pour prescrire dans un cadre scientifique bien défini cette molécule.

On attend de ces 2 études, une méthode incontestable avec des données exploitables sur l'efficacité et la dangerosité du baclofène.

Néanmoins, le baclofène pourrait offrir des perspectives d'amélioration pour les patients alcoolodépendants.

Bibliographie

- 1- Bastianic T, Brisacier AC, Cadet-Tairou A et al. Drogues, chiffres clés. OFDT 2013;5:1-8
- 2- Beck F., Guignard R., Richard J-B. *et al.* Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010, exploitation des données du Baromètre santé. *OFDT 2011*;76:1-6
- 3- Comité français d'éducation pour la santé. (Page consultée le 23/06/2013). La santé en chiffres : alcool, [en ligne]. <http://www.inpes.sante.fr/>
- 4- Prescrire Rédaction. Alcoolodépendance: après le sevrage. Première et deuxième parties. *Revue Prescrire* 2009;29:270-8
- 5- Prescrire Rédaction. Alcoolodépendance : après le sevrage. Troisième partie. *Revue Prescrire* 2009;29:361-8
- 6- Société Française d'Alcoologie. (Page consultée le 23/06/2013). Les perspectives dans le traitement médicamenteux de la dépendance à l'alcool : synthèse des essais thérapeutiques récents, [en ligne]. http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Medicaments-alcool_SFA2012.pdf
- 7- European Medicines Agency. Selincro. Committee for Medicinal Products for Human Use;2012.Contrat no:002583
- 8- Krupitsky EM and al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug and alcohol dependence* 1993;33:157-63
- 9- Ameisen O. Le dernier verre. Denöel Paris;2008:298 pages
- 10- Addolorato G and al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol and Alcoholism* 2011;46(3):312-7
- 11- 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 ;3 juin 2013 ;Hôpital Cochin Paris 14^{ème}. p. 1-28
- 12- ANSM. (Page consultée le 23/06/2013).Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance actualisation juin 2012,[en ligne].<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolod-dependance-Point-d-information-actualisation-juin-2012>
- 13- ANSM. (Page consultée le 23/06/2013). Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance: l'ANSM autorise deux essais cliniques, [en ligne].<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolod-dependance-Point-d-information-actualisation-juin-2012>

- 14-** 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;168:159-62
- 15-** Gache P. Vérités et promesses d'un nouveau venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Alcool et Alcoologie* 2010;32(2):119-24
- 16-** Rigal L and al. Abstinence and low-risk consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among high-risk drinkers. *Alcohol and Alcoholism* 2012;47(4):439-42
- 17-** Addolorato G and al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(1):67-71
- 18-** Addolorato G and al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2002;37(5):504-8
- 19-** Addolorato G and al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22
- 20-** Flannery B and al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(10):1517-23
- 21-** Garbutt J and al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(11): 1849-57
- 22-** Evans M, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(1):19-30
- 23 -** Avanesyan A and al. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in real-life clinical setting. *Hepatology* 2010;52suppl: A1641
- 24-** Pastor A and al. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2012;32(2):266-8
- 25-** Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism* 2005;40(2):147-50
- 26-** Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol and Alcoholism* 2007;42(2):158-60
- 27-** Addolorato G and al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *The American Journal of Medicine* 2002;112:226-9

- 28-** Addolorato G and al. Baclofen in treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *The American Journal of Medicine* 2006;119(3):13-8
- 29-** Stallings W and al. Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review. *J Okla State Med Assoc* 2007;100(9):354-60
- 30-** Lyon JE and al. Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Hospital Medicine* 2011;6(8):469-74

Annexe 1: Questionnaire de thèse

Quelles sont les raisons qui motivent les médecins généralistes ayant une pratique d'alcoologie à prescrire ou non le baclofène chez les patients alcoolodépendants ?

1- Dans quel cadre prenez-vous en charge des patients alcoolodépendants :

Cabinet de MG

CSAPA

Les 2

Autres

.....

2- Avez-vous déjà initié un traitement par baclofène à au moins un patient alcoolodépendant ?

Oui

Non

Pour ceux qui répondent oui

3- Pensez-vous que le baclofène est un traitement de sevrage ?

Oui

Non

De maintien de l'abstinence (après quelques jours de sevrage) ?

Oui

Non

4- Quelles sont les raisons qui vous ont amenés à le prescrire ?

Consensus d'expert

Théorie pharmacologique séduisante

Efficacité prouvée dans les études

Peu d'efficacité des autres médicaments

Autres

.....

5- Dans quelles circonstances avez-vous le plus souvent prescrit le baclofène ?

Demande du patient

Echec des traitements antérieurs

Dépendance importante

Autres

.....

6- L'âge du patient est-il un facteur que vous prenez en compte lors de votre prescription ?

Oui , et dans ce cas, concerne t'elle en moyenne des : patients jeunes (<50 ans) ou plus âgés (>50 ans)

Non

7- Et l'ancienneté de l'alcoolodépendance ?

Oui

Non

8- Dans quelles circonstances n'initiez-vous pas un traitement par baclofène chez un alcoolodépendant ?

Insuffisance hépatique

Comorbidités psychiatriques lourdes (troubles bipolaires, schizophrénie)

Dépendance à une autre substance (lesquelles :.....)

Autres

.....

9- A quelle posologie journalière initiez-vous habituellement le traitement par baclofène ?

< 30 mg/j

= 30 mg/j

> 30 mg/j

10- Quel schéma posologique utilisez-vous habituellement?

30mg/j maximum

+ de 30mg/j : jamais , parfois , souvent

11- Quelle posologie journalière maximum avez-vous déjà prescrit ?

..... mg/j

12- Avez- vous déjà interrompu un traitement par baclofène ?

Oui

Non

13- Si oui, pour quelles raisons ?

Inefficacité

Effets secondaires

Abstinence prolongée

Autres

.....

14- Quelle est la durée moyenne de suivi sous baclofène chez vos patients ?

Moins de 3 mois

Entre 3 et 12 mois

+ de 12 mois

Autres

.....

15- A quelle fréquence en moyenne voyez-vous les patients sous baclofène ?

1 fois / semaine

1 fois / mois

1 fois / 3mois

Autre

.....

16- Selon votre expérience, où se situe le niveau d'efficacité du baclofène ?

Abstinence

Réduction de la consommation sous le seuil défini par l'OMS

Réduction du craving

Réduction anxiété

Réduction dépression

Echec

17- Suite à la prescription de baclofène, trouvez-vous que les effets secondaires sont le plus fréquemment :

non négligeables (c'est-à-dire entraînant un arrêt du traitement) : jamais , parfois , souvent

négligeables (c'est-à-dire régressant dans le temps ou n'altérant pas la prise du traitement)

Pour ceux qui répondent non :

18- Pourquoi ?

Aucun malade ne vous l'a demandé

Absence d'AMM

Etudes insuffisantes avec niveau de preuve faible

Effets secondaires non négligeables

Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs des principales études sur l'efficacité du baclofène dans le maintien du sevrage à l'alcool (par année de parution)

Krupitsky EM and Al 1993: "Baclofen administration for treatment of affective disorders in alcoholic patients". (7) Etude observationnelle analytique prospective en ouvert, 4 bras

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères Exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
3 sem	Efficacité du baclofène sur la réduction de l'anxiété et de la dépression chez l'alcoolodépendant comparativement au diazépam, à l'amitriptyline et au placebo	90 alcooliques + anxiété et/ou dépression Randomisation en 4 groupes	29 = 37,5mg/j Baclofène 20 = 15mg/j Diazépam 18 = 75mg/j amitriptyline 23 = placebo	Tests anxiété et dépression 3 sem avant/après traitement Tests sanguins 3 sem avant/après traitement (MAO B, dopamine, sérotonine, GABA)	Consentement éclairé		Réduction anxiété et dépression	
Résultats	Aucun effet secondaire dans le groupe baclofène Action anxiolytique et antidépresseur du baclofène égale à celle du diazépam et de l'amitriptyline Pas de différence significative au niveau des dosages sanguins							
Limites	Etude ouverte Durée limitée							

Addolorato G and Al 2000: "Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-preliminary clinical evidence ". (17) Etude descriptive en ouvert

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
4 sem	Effets à court terme du baclofène sur le craving, la consommation d'alcool et l'abstinence	10 hommes : - age moy = 44 ans - conso moy = 8,5 verres/j - durée moy addiction = 14,8 ans	Baclofène 15 mg/j pendant 3 jours puis 30mg/j administré par un membre de la famille	Entretiens psychologiques/sem Alcohol Craving Scale/sem Biologie au début et à la fin de l'étude (ASAT/ALAT, G-GT, VGM)	Alcoolodépendance selon DSM IV Sevrage 24h avant l'étude Présence d'un référent membre de la famille	IH/IC/IR sévère Comorbidités psychiatriques Epilepsie Polyaddiction	Réduction du Craving (Alcohol Craving Scale)	Consommation d'alcool (nombre de verres/j) Abstinence (déclaration du patient et du référent familial, biologie)
Résultats	1 patient exclu, 7 patients abstinents et 2 ont continué leur consommation Réduction significative du craving au cours de la 1 ^{er} semaine Réduction significative des marqueurs biologiques Effets secondaires : céphalées, vertiges, nausées, somnolence, troubles digestifs, hypotension artérielle Résolution en 1-2 semaines							
Limites	A l'arrêt du traitement, pas de syndrome de sevrage ni de craving observés Etude ouverte Effectif faible Durée limitée							

Addolorato G and Al 2002: "Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study". (18) Etude randomisée en double aveugle baclofène versus placebo

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies de médicaments	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
4 sem	Effets à court terme du baclofène sur le craving, la consommation d'alcool et l'abstinence	39 patients : - âge moy = 47,3 ans - conso moy = 14,2 verres/j - durée moy addiction = 11,8 ans	20 patients sous baclofène 15mg/j en 3 fois pendant 3 jours puis 30mg/j 19 patients sous placebo (administration par un membre référent familial) (si sevrage non contrôlé, diazepam 0,5-0,75mg/kg)	Evaluation psychiatrique/sem Bilan biologique (ASAT/ALAT, G-GT, VGM)/sem	Age 18-70 ans Alcoolodépendance selon DSM IV Dernière consommation > 24h Présence d'un référent membre de la famille	IH/IR/IC sévère Comorbidités psychiatriques avec traitement psychotrope Epilepsie Polyaddictions	Abstinence (déclaration patient/famille, biologie) à 1 mois	Diminution de la consommation d'alcool (nb de verres/j) Diminution du craving (échelle OCDS) Anxiété/ Dépression
Résultats	Craving : réduction significative dans le groupe baclofène Diminution de la consommation : baclofène T0 = 18 verres, T4 < 0,5 ; placebo T0 = 10 verres, T4 = 3,5-4,5 Abstinence : 70% sous baclofène ; 21% sous placebo Anxiété : réduction significative dans le groupe baclofène Dépression : pas de différence significative entre les 2 groupes Moins d'abandon dans le groupe baclofène (15% vs 42%) Effets secondaires : somnolence, vertiges résolution en 1-2 semaines de traitement							
Limites	Pas de signe de dépendance au baclofène à l'arrêt de l'étude Effectif faible Durée limitée							

Addolorato G and Al 2007: "Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized double-blind controlled study". (19) Etude prospective randomisée en double aveugle

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologie médicamenteux	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
12 sem	Effets du baclofène sur le taux d'abstinence et le craving chez des patients cirrhotiques	84 patients admis pour syndrome de sevrage avec une cirrhose éthylique : - âge moy = 49 ans - durée addiction moy = 22 ans	42 patients sous baclofène 15mg/j pendant 3 jours puis 30mg/j 42 sous placebo (administration par un membre référent familial)	Visite médicale 1x/sem le 1 ^{er} mois puis 1x/2sem Biologie à S0-S4-S6-S8-S10-S12 (ASAT/ALAT, G-GT, bilirubine, créatinine, ammoniémie)	Age 18-75 ans Alcoolodépendance selon DSM IV Cirrhose hépatique Consommation >14 verres/sem chez la femme et >21 verres/sem chez l'homme Présence d'un référent membre de la famille	IR/IC sévère Sd hépato-rénal Cancer Maladies métaboliques Encéphalopathie hépatique Interféron ou corticoïdes < 60j Comorbidités psychiatriques Epilepsie Polyaddictions Etiologies de cirrhose autre que l'alcool	Taux d'abstinence (déclaration du patient et du référent, test sanguin)	Diminution du craving (OCDS)
Résultats	Abstinence : 71% sous baclofène versus 29% sous placebo Réduction significative du score de craving sous baclofène Rechute : 19% sous baclofène versus 45% sous placebo 6 abandons sous baclofène versus 13 sous placebo Réduction des chiffres d'ALAT, bilirubine et G-GT sous baclofène Effets secondaires : céphalées (4 patients), asthénie (1), vertiges (2) et somnolence (1)							

Flannery B and Al 2004: "Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study". (20) Etude descriptive en ouvert



Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
12 sem	Tolérance et effets du baclofène	12 patients - âge moy = 42 ans - durée moy addiction = 18 ans 1 dysthymique, 3 dépressifs et 1 dépression + anxiété stabilisés sous paroxétine ou venlafaxine Calendrier : nombre de pilules prises/j, nombre de verres bus/j, effets secondaires	Baclofène 15mg/j pendant 3 jours puis 30mg/j Distribution à S0-S1-S4-S8	Examen clinique et prélèvements sanguins et urinaires, évaluation psychologique préalable S0-S1-S6-S12 = entretien motivationnel S4 = ASAT/ALAT, G-GT, bilirubine S12 = examen physique + biologie	Age 21-55 ans Alcoolodépendant ce selon DSM IV >5verres/j chez l'homme et >3verres/j chez la femme Pas de syndrome de sevrage avant le début de l'étude	Comorbidités psychiatriques Traitement psychotrope Polyaddictions BH pathologique Traitement par Naltrexone ou Disulfiram Toxiques urinaires + Participation à un essai <60j Femme sans contraception	Abstinence	Réduction de la consommation de verres/j, nombre de jours sans boire) Réduction anxiété
Résultats	6 participants ont terminé l'étude : 2 ont arrêtés pour cause d'effets secondaires trop importants, 2 pour raisons personnelles et 2 car pas d'effet Aucun participant n'a maintenu une abstinence complète pendant toute la durée de l'étude Réduction du craving et de l'anxiété ainsi que de la consommation d'alcool Augmentation du nombre de jours sans alcool							
Limites	Etude ouverte Effectif faible Effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement Comorbidités psychiatriques							

Evans M and Al 2009: "Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers". (22) Etude randomisée en double aveugle

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologie	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
1 jour	Effets du baclofène seul et en association avec l'alcool chez des patients consommateurs excessifs non alcoolodépendants	18 patients non alcoolodépendants - consommation moy = 28 verres/sem - âge moy = 28,9 ans	6 phases avec Baclofène 0 puis 40 puis 80 mg 2h30 avant : soit l'alcool 0,75g/kg en 4 fois toutes les 20 min soit le placebo	Evaluation médico-psychologique Analyse sanguine Toxiques urinaires ECG	Consommation régulière d'alcool Consommation 20-60 verres/sem	Pathologies chroniques Comorbidités psychiatriques Femmes enceintes Alcoolodépendance	Effets subjectifs du baclofène avec l'alcool	Retentissement sur les performances Effets sur le craving
Résultats	Le baclofène n'augmente pas les effets subjectifs positifs de l'alcool (effets stimulants) Cependant l'association baclofène-alcool, accroît l'effet sédatif et détériore les performances exécutives. Pas d'effet sur le craving							
Limites	Effectif faible Durée très limitée Critères de jugement mal définis							

Garbutt J and Al 2010: "Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". (21)
 Etude randomisée en double aveugle versus placebo

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
12 sem	Efficacité et tolérance du baclofène	80 patients (44 hommes, 36 femmes) : - âge moy = 47,5 ans baclofène et 50,3 ans placebo - conso moy = 7,3 verres/j baclofène et 6,9 placebo - durée moy = 23,5 ans baclofène et 27,9 placebo	40 patients sous baclofène 30mg/j 40 patients sous placebo S0 = traitement pour 1 semaine Dispensation du traitement à S1-S4-S8	Examen physique et évaluation psychologique Bilan hépatique (S4) et toxiques urinaires (S12) Visites 1x/sem le 1 ^{er} mois puis 1x/2sem avec évaluation clinique + thérapie type BRENDA	Alcoolodépendance selon DSM IV Sevrage depuis 3 jours Consentement éclairé signé	Pathologies chroniques Comorbidités psychiatriques lourdes Anticonvulsivants, antidiabétiques Bilan hépatique perturbé >3N Toxiques urinaires + Femmes sans contraception Autres traitements substitutifs en cours	Réduction de la consommation d'alcool < 5 verres/j chez l'homme et 4 chez la femme	Tolérance du baclofène Réduction craving Réduction anxiété
Résultats	Pas de différence significative entre les 2 groupes sur la réduction de la consommation quotidienne Pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'abstinence, le craving et la dépression Réduction significative de l'anxiété dans le groupe baclofène 80% des patients ont terminé l'étude dans le groupe placebo versus 70% dans le groupe baclofène 2 effets secondaires principaux : céphalées et somnolence							
Limites	Durée limitée							

Ameisen O et De Beaurepaire R 2010: " suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai ouvert ". (14) Etude observationnelle en ouvert

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
3 mois	Augmentation des doses de baclofène jusqu'à suppression de l'appétence pour l'alcool	130 patients 59% ont une pathologie psychiatrique associée 64% prennent un traitement psychotrope	Baclofène à doses croissantes 30mg/sem jusqu'à max 330 mg/j avec une moyenne de 145 mg/j 2/3 des doses > 80 mg/j	Visite à 3sem-1 mois pour bilan des effets thérapeutiques et secondaires puis visites mensuelles	Sollicitation d'un traitement par baclofène à haute dose Echec des traitements antérieurs Pas de contre-indications somatiques ou psychiatriques Capacité de lire et signer le formulaire de consentement		Suppression de la dépendance définie par : - abstinence - prise minimale et bien contrôlée - diminution de plus de 50% de la prise d'alcool (considérés comme succès)	
Résultats	30 patients exclus : 18 perdus de vue et 12 arrêts liés aux effets secondaires Effets secondaires mineurs chez 88% des patients Arrêt ou contrôle de la consommation : 50% Réduction de la consommation d'au moins 50% : 34% Echec ou rechute : 16%							
Limites	Etude ouverte Durée limitée 30 patients exclus qui ne sont pas considérés comme des échecs Biais de sélection : patients très motivés, demandeurs et très informés							

Avanesyan A and Al 2010: "Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in real-life clinical setting". (23) Etude rétrospective non contrôlée

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
> 90 jours	Effets du baclofène chez des patients alcoolodépendants avec une hépatite alcoolique	14 patients avec une hépatite alcoolique : - 21 à 75 ans - désir de sevrage	15 mg/j pendant puis 30 mg/j	Bilan hépatique (ASAT/ALAT, bilirubine) avant et après traitement	Hépatite alcoolique Désir de sevrage			
Résultats	Traitement pendant au moins 5 mois avec 2 patients traités > 8 mois 8 patients ont eu un suivi régulier 13 patients ont stoppé l'alcool et 1 a réduit sa consommation de 50 à 3 verres/j Diminution des marqueurs hépatiques de 70% à 5 mois et 90% à 8 mois							
Limites	Etude rétrospective Effectif faible							

Gache P 2010 : "Vérités et promesses d'un nouveau venu dans le traitement de l'alcoolodépendance". (15) Série empirique de baclofène à haute dose

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
1 an	Efficacité du baclofène à haute dose	72 patients de mai 2006 à mars 2009 mais 54 patients suivis sur 1 an	25 patients ont atteints la dose max théorique de 3mg/kg de baclofène 18 patients ont pris 1<dose<2,5 mg/kg				Abstinence	Diminution de la consommation < seuil OMS
Résultats	26 patients ayant pris au moins 1 comprimé de baclofène sont abstinents ou ont diminué leur consommation en dessous du seuil OMS 8 patients ont interrompu le traitement à cause d'effets secondaires (++sommolence) 3 patients ont été perdus de vue et considérés comme échec							
Limites	Etude ouverte Pas de critères d'inclusion précisément définis							

Rigal L et Al 2011: "Abstinence and low-risk consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among high-risk drinkers". (16) Etude observationnelle analytique retrospective

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
12 mois (octobre 2008- novembre 2009)	Prescription de baclofène doses progressive-ment croissantes jusqu'à abolir le craving chez des patients avec une consommation > 40g/j chez la femme et > 60g/j chez l'homme	Données inclus chez des patients pris en charge par 1 médecin généraliste libéral et un psychiatre hospitalier 181 patients : - 63% hommes, 52% ont un conjoint et 9% ne sont pas alcoolodépendants - âge moy = 47 +/- 11 ans - 80% ont des comorbidités psychiatriques dont 77% bénéficient d'un traitement psychotrope - conso moy = 182 +/- 92 g/j	Baclofène avec dose moy = 145+/- 75 mg/j		Patients demandant une aide dans la prise en charge de leur pathologie alcoolique	Traitement par baclofène autre que pour l'alcool Mineurs Femmes enceintes Porphyrie	Consommation < 20g/j chez la femme et 30g/j chez l'homme Abstinence	Profil du patient Tolérance
Résultats	132 patients inclus : 49 perdus de vue et 4 décès A 1 an : 78 patients (59%) abstinentes, 28 (21%) ont une consommation < au seuil fixé 26 patients (20%) ont une consommation > au seuil fixé Réduction du craving chez 92% des patients Pas de différence significative selon le sexe, la consommation initiale, la durée de l'alcoolodépendance et le médecin 86% des patients ont ressentis des effets secondaires transitoires (fatigue, somnolence, insomnie, vertiges, troubles digestifs), aucun n'a nécessité une hospitalisation mais 6 patients ont interrompus leur traitement							
Limites	Etude ouverte rétrospective Biais de recrutement : patients demandeurs Pas de groupe contrôle, pas de marqueurs biologiques Pas de témoignage extérieur objectif (entourage)							

Addolorato G et Al 2011: "Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". (9) Etude randomisée en double aveugle multicentrique à 3 bras

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
12 sem	Etude multicentrique comparant le baclofène 30mg/j et 60mg/j au placebo	Seul centre analysé : Italie 94 patients inclus de janvier 2006 à décembre 2007 mais 42 randomisés : - âge moy = 44 ans - 32 hommes, 10 femmes Les patients avec des signes de sevrage ont reçu du diazépam	14 patients sous baclofène 10mg x 3/j 14 patients sous baclofène 20mg x 3/j 14 patients sous placebo	Visites 1x/sem le 1 ^{er} mois puis 1x/2sem Bilan sanguin (VGM, bilan hépatique, β-HCG) + toxiques urinaires à S0-S4-S8-S12 Alcoolémie à chaque visite	Age 18-60 ans Alcoolodépendance selon DSM IV Consommation > 21 verres/sem chez l'homme et > 14 verres/sem chez la femme Capacité de lire et signer le formulaire de consentement Sevrage 3j avant l'étude Désir d'abstinence ou de réduction de la consommation Présence d'un référent membre de la famille	Pathologie pouvant interférer avec l'évaluation Comorbidités psychiatriques Traitement psychotrope Polyaddictions Abstinence > 10j Anomalies biologiques hépatiques ou rénales Toxiques urinaires + Femme enceinte ou sans contraception Participation à une étude dans les moins de 60j	Nombre de jours sans alcool Abstinence Craving	Réduction de la consommation d'alcool

								Autres traitements pour le sevrage Traitement par diazépam > 10j	
Résultats	<p>2 perdus de vue dans le groupe baclofène 30mg/j, 2 perdus de vue dans le groupe baclofène 60mg/j et 6 perdus de vue dans le groupe placebo</p> <p>Pas de différence significative concernant les critères de jugement principaux</p> <p>53% de réduction du nombre de verres / j chez les patients sous baclofène 30mg/j et 68% chez ceux sous baclofène 60mg/j</p> <p>Pas d'effets secondaires sévères, aucun n'a nécessité l'arrêt du traitement. Régression après 2 semaines de traitement.</p> <p>1 patient sous baclofène 60mg/j a dû diminuer le dosage à 30mg/j en raison de somnolence, myalgies</p>								
Limites	<p>Seul le critère de jugement secondaire est interprété dans l'étude (pas de données concernant les critères principaux)</p> <p>L'étude était au départ multicentrique, finalement 1 seul centre est inclus</p> <p>Effectif faible</p> <p>Nombreux perdus de vue</p>								

Cas rapportés :

Ameisen O 2005: "Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen : a self-case report of a physician" (25)

Homme de 50 ans médecin américain présentant une alcoolodépendance associée à des troubles anxieux

Depuis 1997 : consommation de whisky 750mL/j

Traitements substitutifs successifs par disulfiram 500mg/j puis, naltrexone 50 mg/j + acamprosate 2 g/j pendant 12-18 mois puis, topiramate 300 mg/j pendant 3 mois. Associés à des réunions aux Alcooliques Anonymes

09/01/2004 : initiation du traitement par baclofène 10mg 3 fois par jour avec augmentation de 20 mg/j tous les 3 jours

Critères d'évaluation : effets sur le craving, les symptômes anxieux (tension musculaire, qualité du sommeil)
effets secondaires

tests sanguins (hématologiques, biochimiques et enzymes hépatiques) au 3^{ème} et 5^{ème} mois

Résultats : diminution des symptômes anxieux et du craving

à J+37, prise de 270mg de baclofène avec disparition complète du craving mais apparition d'effets secondaires tels que la somnolence

tests sanguins à la limite de la normale

dose d'entretien 120mg/j

abstinence complète sans aucun craving et disparition de l'anxiété à 9 mois

Bucknam W 2006: "suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen" (26)

Homme d'affaire de 59 ans présentant un trouble dépressif majeur et une alcoolodépendance dans un contexte d'histoire familiale d'alcoolisme

Consommation de 35 verres/sem voire 12 verres/occasion

Echec de la psychothérapie, du traitement par naltrexone 150 mg/j, puis par disulfiram, acamprosate et topiramate

Baclofène 100mg/j +/- 40mg en cas de stress: évaluation sur 10 mois

consommation < 12 verres/sem, 3 verres/occasion

diminution des symptômes anxieux

pas d'effets secondaires ressentis

Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des principales études sur l'utilisation du baclofène au cours du syndrome de sevrage

Addolorato G et Al 2002: "Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen". (27) Etude descriptive en ouvert

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
30 jours	Effets de l'administration orale de baclofène chez des patients avec un syndrome de sevrage sévère	5 patients alcoolodépendants avec un désir d'abstinence : - 4 hommes, 1 femme ; de 27 à 45 ans - alcoolisme de puis 3 à 9 ans - 10 à 35 verres/j - dernière consommation ≥12h Ethanolémie > 0,1g au début de l'étude	Baclofène 10mg x 3/j	Echelle de sevrage à 4-8h puis 1x/j pendant 7 j puis 1x/sem Soutien psychologique à chaque visite	Alcoolodépendance selon les critères du DSM of Mental Disorders CIWA-A > 20	Troubles psychiatriques et médicaux majeurs Symptômes de délirium	Réduction du CIWA-A (score d'évaluation quantitatif des symptômes physiques de sevrage)	Effets secondaires
Résultats	1 seule administration de 10mg de baclofène fait disparaître rapidement les symptômes de sevrage chez tous les patients : CIWA-A = 0 entre 1h et 3h du début de l'étude pour 4 patients et à J+3 pour le 5 ^{ème} patient, CIWA-A = 0 à chacune des visites suivantes Résolution rapide de l'anxiété, l'agitation et des symptômes de dépression Retour à domicile à très court terme 3 patients ont rapporté une somnolence 30-60 minutes après la prise du baclofène avec résolution après 1 semaine de traitement							
Limites	Etude en ouvert Pas de groupe témoin Faible puissance Durée d'étude limitée							

Addolorato G et Al 2006: "Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs Diazepam". (28) Etude prospective randomisée en simple aveugle

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
10 jours	Comparaison en terme d'efficacité et de tolérance entre baclofène et diazépam dans le traitement des symptômes modérés à sévères de sevrage non compliqué	49 patients sélectionnés dont 37 inclus : - 32 hommes, 5 femmes - âge moy = 45 ans - conso moy = 223g/j - durée de conso moy = 14 ans	18 patients = baclofène 10mg x 3/j 19 patients = diazépam 0,5-0,75 mg/kg en 6 fois/j	Ethanolémie à chaque contrôle ASAT/ALAT, G-GT et VGM 1x/j CIWA-A à J+1, 2, 3, 4, 5, 10	Age entre 18 et 75 ans Consommation d'alcool > 80g/j Alcoolodépendance selon DSMIV Score CIWA-A ≥ 10	Déirium Tremens Troubles psychiatriques sévères Epilepsie IC/IR, diabète IH sévère ou encéphalopathie hépatique Néoplasie Polyaddictions (hormis nicotine)	Réduction du CIWA-A	Tolérance
Résultats	Le baclofène a une efficacité comparable au diazépam considéré comme gold standard dans le sevrage : - réduction du score CIWA-A dans les 2 groupes sans différence significative - réduction des marqueurs biologiques dans les 2 groupes sans différence significative Pas d'effets secondaires recensés							
Limites	Nombre de patients limité Simple aveugle							

Stallings W et Al 2007: "Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review". (29) Etude rétrospective en ouvert

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
5 jours	Effet prophylactique du baclofène dans le syndrome de sevrage chez des patients avec un score CIWA-A \geq 8	17 patients avec risque de syndrome de sevrage			-antécédent de syndrome de sevrage - consommation >6 verres/j -présence d'une pathologie liée à l'alcool	-traitement par benzodiazépines -conditions médicales complexes pouvant rendre le diagnostic de syndrome de sevrage difficile -troubles mentaux -polyaddictions	Absence d'apparition de symptômes de sevrage dans les 5 jours	
Résultats	86% soit 12 patients classés en succès prophylactique, c'est à dire n'ayant présenté aucun signe de syndrome de sevrage Aucun effet secondaire recensé							
Limites	Etude rétrospective Nombre faible de patients Pas de groupe contrôle Dose, administration du baclofène et suivi non renseignés							

Lyon J and Al 2011: "Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double blind, placebo-controlled trial". (30) Etude prospective randomisée en double aveugle baclofène versus placebo

Durée	But	Patients (caractéristiques)	Posologies	Examens complémentaires	Critères inclusion	Critères exclusion	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
72h	Traitement du syndrome de sevrage par baclofène	Patients identifiés comme à risque de syndrome de sevrage 79 patients inclus dont 44 ont présenté un syndrome de sevrage (consommation plus importante chez ces patients) 31 ont terminé l'étude	2 groupes randomisés : -18 patients recevant 10mg baclofène x 3/j -13 recevant un placebo Si syndrome de sevrage trop important, possibilité d'utiliser du Lorazépam	Evaluation du score CIWA-A toutes les 8h	Score CIWA-A ≥ 11	-addiction à une autre drogue -conso avant l'étude de baclofène ou benzodiazépine -Femme enceinte -Créatinine ≥ 2 -nécessité de benzodiazépine pour contrôler le sevrage -incapacité à donner son consentement -MMSE <24 ou <20 si incapacité de répondre à 4 questions concernant l'étude	Réduction du score CIWA-A	Recours ou non à un traitement par benzodiazépine
Résultats	Pas de différence significative concernant la réduction du score CIWA-A Différence significative concernant l'utilisation du Lorazépam : le traitement par baclofène est associé à une moindre utilisation de hautes doses de benzodiazépines							
Limites	Nombre limité de patients inclus Exclusion des patients nécessitant des benzodiazépines IV donc des syndromes de sevrage les plus sévères 13 patients n'ont pas complété l'étude = perdus de vue, effets secondaires... ? Etude mono centrique							

Académie Orléans-Tours

Université François Rabelais

Faculté de Médecine de Tours

Marchais Lucie

51 pages – 8 figures – 3 annexes

Résumé

Contexte : En France, 5 millions de personnes souffrent d'alcoolodépendance. Trois médicaments ont l'AMM dans cette indication mais aucun n'a démontré une réelle efficacité à long terme. Le baclofène, agoniste du récepteur GABA-B; offre peut être des perspectives d'avenir mais peu d'essais randomisés avec un suivi à long terme ont été réalisées. Chez les malades alcoolodépendants il est prescrit hors AMM. Notre étude avait pour but d'évaluer la proportion de prescripteurs ou non du baclofène parmi les médecins généralistes de la région Centre ayant une pratique d'alcoologie et d'identifier les raisons motivant ou non une prescription.

Méthode : Cinquante-cinq questionnaires ont été remis aux médecins présents lors de la 6^{ème} rencontre des alcoologues de la région Centre - Pays de Loire puis du 15 janvier au 15 mai 2013 par courriels ou courriers aux médecins généralistes identifiés comme ayant une pratique d'alcoologie, par l'intermédiaire des CSAPA.

Résultats : Quarante-cinq réponses ont été obtenues. Vingt-quatre des médecins avaient prescrit au moins une fois le baclofène chez leurs patients alcoolodépendants. Cette prescription était principalement justifiée par le fait que les autres médicaments avaient peu d'efficacité. 83% d'entre eux l'avaient déjà interrompu pour inefficacité ou effets secondaires. La posologie journalière maximale prescrite était en moyenne de 129mg/j +/- 78. Les raisons d'une non prescription étaient l'absence de demande des patients, l'absence d'AMM, des études insuffisantes et des effets secondaires importants.

Discussion : Malgré l'absence d'AMM, ces résultats ont montré que le baclofène était fréquemment prescrit, parfois à hautes doses dans le traitement de l'alcoolodépendance. Les études nationales devraient permettre aux autorités sanitaires d'établir un cadre légal de prescription du baclofène dans l'indication de l'alcoolodépendance.

Mots clés : alcoolodépendance - baclofène - médecins généralistes

Jury :

Président : Monsieur le Professeur DANQUECHIN DORVAL Etienne

Membres : Madame le Professeur LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

Monsieur le Professeur PAINAUD Gilles

Monsieur le Professeur HUAS Dominique

Monsieur le Docteur BONNEMAISON Georges

Date de soutenance : 24 Octobre 2013