

Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques

L'efficacité du baclofène (Lioréal et génériques) dans la prise en charge de l'alcool-dépendance n'a pas été démontrée à ce jour même si des données observationnelles ont récemment mis en évidence des bénéfices cliniques chez certains patients. Les données de pharmacovigilance concernant cette utilisation hors du cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont très limitées. C'est pourquoi une meilleure connaissance des profils d'efficacité et de tolérance du baclofène est absolument nécessaire.

La lutte contre l'alcoolisme constitue un enjeu majeur de santé publique, qui amène l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à encourager le développement d'études cliniques de la part d'équipes académiques ou d'industriels dans ce champ. L'ANSM a ainsi autorisé, en avril 2012, le lancement d'un premier essai clinique contrôlé en ville (étude Bacloville), chez des patients présentant une consommation d'alcool à haut risque, 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 par l'Agence en octobre 2012.

Ce point d'information a pour objet de présenter ces deux essais qui visent à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool *versus* placebo¹, à des doses plus élevées que celles autorisées par l'AMM actuelle dans d'autres indications.

▪ Etude BACLOVILLE

Lancée en mai 2012, cette étude a pour promoteur l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP). D'une durée de 18 mois, cette étude multicentrique, randomisée et en double insu, comparative *versus* placebo a pour objectif principal de montrer l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement en milieu ambulatoire.

Au total, 320 consommateurs d'alcool à haut risque, sans forcément être alcool-dépendants, sont inclus dans cet essai. Ils sont suivis par des médecins expérimentés dans la prise en charge des addictions répartis sur l'ensemble du territoire national.

▪ Etude ALPADIR

Cette seconde étude a pour promoteur le laboratoire Ethypharm. Il s'agit là encore d'une étude comparative *versus* placebo, qui prévoit d'inclure 316 sujets dont la moitié (n = 158) recevront du baclofène avec une posologie cible maximum de 180 mg/j. Les recrutements s'effectueront dans une quarantaine de centres d'addictologie hospitaliers et de ville et les patients seront suivis en ambulatoire, après une éventuelle période de sevrage en milieu hospitalier.

Ces deux essais portant sur des effectifs raisonnables (636 patients évalués au total dont 318 recevront du baclofène) et des doses journalières élevées (180 mg/j pour Alpadir et 300 mg/j maximum pour Bacloville) devraient offrir la possibilité d'apprécier les bénéfices du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance et de détecter des risques éventuels.

Rappels sur l'utilisation du baclofène

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale, autorisé depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques (sclérose en plaques ou maladies de la moelle épinière), à des doses de 65-70 mg/j par voie orale pouvant

¹ Les hypothèses émises dans ces deux essais sont identiques à savoir l'obtention d'une efficacité de 45 % pour le baclofène *versus* 20 % pour le placebo, au regard des critères d'évaluation de chaque étude.

être portées à 100-120 mg/j lors d'un traitement hospitalier. Des études expérimentales ont d'autre part suggéré que le baclofène, par ses effets neurologiques entraîne un effet anxiolytique mais qu'il aurait également un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool.

Les études cliniques comparatives en double insu *versus* placebo actuellement disponibles¹ n'ont jusqu'à présent pas permis de conclure quant à la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, du fait de l'inclusion de petits effectifs de patients, de courtes durées de traitement (4 à 12 semaines) et de doses limitées (30 à 60 mg/j). Il s'avère donc indispensable de mener de nouvelles études avec des doses et des durées de traitement plus importantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque dans cette indication.

L'ANSM rappelle que le traitement par baclofène dans l'alcool-dépendance ne peut être envisagé qu'au cas par cas, prescrit et surveillé par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcool-dépendance avec une adaptation posologique individuelle et une surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la survenue des effets indésirables.

La Commission nationale de pharmacovigilance a considéré, lors de sa réunion du 22 mai 2012, que le profil de sécurité du baclofène lors de son utilisation hors AMM dans l'alcool-dépendance n'était pas évaluable à ce jour au vu du peu de données disponibles (très importante sous-notification probable dans le cadre d'une prescription hors AMM). Elle note également qu'une augmentation des signaux potentiellement alarmants, en provenance des centres antipoison et/ou de toxicovigilance, a été mise en évidence (<http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>).

En complément de ces rappels de sécurité d'emploi et d'une surveillance très active, l'ANSM rappelle que le lancement des deux essais précités permettra une avancée objective dans l'identification des bénéfices et des risques du baclofène sur une durée (6 mois à 1 an) et des conditions d'utilisation adaptées à la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Lire :

- Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : Point d'information du 24 avril 2012 (mise à jour de juin 2012)
- Rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance - Groupe de travail « Médicament » de juin 2012 : Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiés aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène (*Rapport fait à la demande de l'ANSM – Juin 2012*)

¹ Des études ont, depuis le début des années 2000, tenté de montrer l'intérêt de ce médicament dans le traitement de la dépendance à l'alcool. En parallèle, au cours de ces dix dernières années, les ventes de baclofène (Lioréal 10 mg et ses génériques) sont passées d'un million de boîtes en 2001 à 3 millions de boîtes en 2011, soit un taux de croissance annuel moyen de 9,6 %. Les unités sont principalement délivrées en officines (près de 85 % des ventes sur cette période). Une tendance à la hausse s'observe encore en 2012.