



Baclofène et consommation d'alcool : que peut-on en dire en 2018 ?

Rapport mars 2018

Mickael Naassila, François Paille

Société Française d'Alcoologie

www.sfalcoologie.asso.fr

Baclofène et consommation d'alcool : que peut-on en dire en 2018 ?

Rapport mars 2018

Société Française d'Alcoologie

M. Naassila, F. Paille

Mickael Naassila, Professeur de physiologie, Président de la Société française d'alcoologie et directeur de l'unité INSERM U1247 de l'Université de Picardie Jules Verne. E-mail : mickael.naassila@inserm.fr

François Paille, Professeur de thérapeutique, Service d'addictologie, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy. E-mail : f.paille@chru-nancy.fr

Le baclofène fait l'objet de débats passionnés et passionnels. La mission de la SFA n'est pas de s'inscrire dans ce cadre, mais de fournir aux professionnels et aux patients les données scientifiques publiées de façon à ce que chacun puisse se faire une opinion sur ce médicament dans le traitement du mésusage d'alcool. C'est le but de ce rapport.

Cette revue ne s'est intéressée qu'aux données d'efficacité et de tolérance du baclofène sur la consommation d'alcool, à l'exclusion de son rôle dans le sevrage.

1. L'efficacité

Ce travail se limite aux faits et n'a retenu que les études randomisées, contrôlées en double aveugle pour l'efficacité, seules garantes d'une objectivité suffisante. Ces études sont le gold standard pour tester la supériorité du traitement comparativement au placebo avec une faible probabilité (<5%) que le résultat obtenu soit dû au hasard. Une recherche systématique de ces études réalisées avec le baclofène a été faite dans la littérature internationale.

Ont été exclu de cette revue les suivis de cohorte, essais réalisés en ouvert ou cas cliniques.

Seuls des essais baclofène *versus* placebo sont disponibles. Il n'y a pas d'études comparatives contre des produits disposant déjà d'une AMM. Plusieurs tableaux présentant les tailles d'effet rapportées dans les études sur les différents traitements actuels sont fournis en annexe.

Treize études cliniques contrôlées dont les résultats ont été publiés ou présentés lors de congrès ont été retenues. Leurs résultats sont synthétisés dans le tableau 1 (l'étude IBIS a fait l'objet de 2 analyses séparées sur les populations italiennes et australiennes et a été comptée comme 2 études).

Analyses portant sur les critères principaux de jugement

Maintien de l'abstinence :

Toutes ces études ont concerné des patients alcoolo-dépendants

- 3 études sont positives sur le critère principal, à savoir les 2 études d'Addolorato (2002, 2007) à la dose faible de 30 mg/j et l'étude allemande de Müller (2015) menée à la dose moyenne de 180 mg/j (30 à 270 mg/j). Ces 3 études, menées sur de petits nombres de patients (total = 179) ont mis en évidence un effet significatif du baclofène sur le pourcentage de patients abstinents à la fin des études (1 à 3 mois). Les pourcentages de patients abstinents sous baclofène ont été respectivement de 70 % - 71 % - 68 % et sous placebo de 21 % - 29 % - 24 %.
- 8 études sont négatives sur leur critère principal de jugement qui était le pourcentage de patients abstinents à la fin des études (3 à 6 mois), le pourcentage ou le nombre de jours d'abstinence ou le délai de 1^{ère} rechute (Addolorato, 2010 ; Garbutt, 2010 ; Morley, 2014 ; Ponizovsky, 2015 ; Krupitsky, 2015 ; Beraha, 2016, Reynaud, 2017, Hauser, 2017) (total des patients inclus = 941). Les posologies variaient beaucoup, de 30 mg/j pour l'étude Garbutt à 180 mg/j (moyenne = 153 mg/j) dans l'étude Reynaud. Les 3 grandes études récemment publiées (Beraha, 2016 ; Reynaud, 2017 ; Hauser, 2017) ont utilisé des posologies de baclofène très différentes, sans tendance à la significativité par rapport au critère abstinence.

Abstinence et réduction de consommation

- L'étude de Jaury (2017) se différencie des précédente par différents aspects : les patients (N = 320) n'étaient pas nécessairement dépendants, n'avaient pas besoin d'être sevrés avant la mise sous baclofène et son critère principal de jugement mélangeait les patients devenus abstinents et ceux ayant fortement réduit leur consommation jusqu'à la catégorie à faible risque de l'OMS pendant le 12^{ème} mois de l'étude. Ce critère était statistiquement en faveur du baclofène : 56,8 % vs 35,8 % (RR = 1,59 – 95%CI:1,17;2,15). Les principaux critères secondaires de consommation étaient en faveur du baclofène, mais sans atteindre la significativité, sauf pour la moyenne des jours d'abstinence.
- L'étude de Leggio (2015) avait comme objectif principal l'étude de l'efficacité du baclofène sur la consommation conjointe d'alcool et de tabac. Dans cette étude sur un petit nombre de patients qui se veut pragmatique, les 30 patients inclus pouvaient avoir des objectifs différents selon ces produits (arrêt ou réduction). Les résultats portant sur l'usage conjoint d'alcool et de tabac ont été discordants sur les 2 critères principaux de jugement (abstinence ou usage des 2 produits). En ce qui concerne l'alcool seul, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes baclofène et placebo sur la durée de l'abstinence. Le baclofène a réduit significativement le pourcentage de jours de forte consommation par rapport au placebo, alors que le placebo a davantage réduit le pourcentage de jours de consommation et le nombre de verres / j de consommation.
- Dans les autres études, seules les 3 qui ont montré une efficacité sur l'abstinence ont aussi mis en évidence des différences statistiquement significatives au profit du baclofène sur des critères secondaires de réduction de consommation : durée d'abstinence cumulée, consommation moyenne par jour (en nombre de verres ou en g/j). Aucune de ces études n'a mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport au placebo sur les autres critères de consommation évalués (pourcentage ou nombre de jours de forte consommation, consommation moyenne par jour).
- **3 méta-analyses** sont disponibles
La 1^{ère} **méta-analyse** (Palpacuer, 2017) a calculé, à partir des essais cliniques disponibles au moment de sa réalisation, la taille de l'effet de 5 molécules (nalméfène, acamprostate, naltrexone, baclofène et topiramate) sur la **réduction de consommation chez des patients**

alcoolo-dépendants. Le critère principal de jugement était la consommation moyenne d'alcool par jour. Les critères de sélection des articles étaient les suivants :

- . Adultes âgés de 18 ans ou plus
- . Présentant un diagnostic de trouble de l'usage et/ou de dépendance à l'alcool
- . Ayant moins de 5 jours d'abstinence avant le début de l'étude dans la mesure où la méta-analyse a concerné les patients non-abstinents
- . Exclusion des études ayant inclus des patients avec des comorbidités physiques ou psychologiques systématiques
- . Monothérapies seules
- . Et en cas de doses multiples, seule la dose la plus proche de la dose recommandée a été prise en compte (40 mg/j pour le baclofène)

Concernant le baclofène, 4 études ont été retenues, mais finalement, l'analyse n'a porté que sur 1 étude (Addolorato, 2002) pour des raisons de choix méthodologiques et de disponibilité du critère principal de jugement. Elle a mis en évidence une taille d'effet importante (hedge's $g = -1,00$. IC -1,8 ; -0,19) mais dont la portée est limitée par le fait qu'une seule étude (39 patients seulement suivis pendant 1 mois) a été utilisée dans l'analyse. Concernant les critères secondaires de consommation, le baclofène n'a pas montré d'efficacité significative :

- . Nombre de jours de forte consommation : 0,03 (-0,33 ; 0,39)
- . Nombre de jours de non consommation : -0,08 (-0,44 ; 0,27)

La seconde méta-analyse (Pierce M, à paraître) a retenu 13 études ayant comparé le baclofène au placebo, randomisée en double aveugle, pendant une durée d'au moins 4 semaines : Addolorato, 2002, Addolorato 2007, Beraha, 2016, Garbutt, 2010, Hauser, 2017, Jaury, 2017, Krupitsky, 2015, Leggio, 2014, Morley, 2014, Müller, 2015, Ponizovsky, 2015, Reynaud, 2017). Les données d'une étude australienne non publiée ont été intégrées (Morley, NP).

Les critères de jugement retenus étaient des **critères d'abstinence** :

- Délai de re-consommation d'alcool = nombre de jours jusqu'au 1^{er} épisode de consommation d'alcool quelle qu'elle soit
- Pourcentage de jours d'abstinence = pourcentage de jours sans alcool pendant la durée du suivi
- Pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude = patients abstinents lors de la dernière évaluation sans préjuger de ce qui s'est passé lors des évaluations antérieures

Les résultats sont synthétisés dans le tableau 2.

Tableau 2 : taille de l'effet du baclofène sur les critères d'abstinence

| variable | Effet relatif (95% IC) | Nb de Participants | Nb d'études utilisé |
|---|------------------------|--------------------|---------------------|
| Délai de reprise d'alcool | DMS 0.42 (0.19-0.64) | 852 | 8 |
| - Délai de reprise d'alcool (patients sous faibles doses) | DMS 0.57 (0.30-0.84) | 439 | 6 |
| - Délai de reprise d'alcool (patients sous fortes doses) | DMS 0.11 (-0.07-0.28) | 508 | 3 |
| Pourcentage de jours d'abstinence | DMS 0.21 (-0.24-0.66) | 457 | 7 |

| | | | |
|---|------------------------|------|---|
| Pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude | OR 1.93 (1.17-3.17) | 1244 | 8 |
| - Pourcentage de patients sous faibles doses abstinents à la fin de l'étude | OR 2.29 (0.95-5.51) | 424 | 5 |
| - Pourcentage de patients sous fortes doses abstinents à la fin de l'étude | OR 1.63 (0.89-2.99) | 874 | 5 |

DMS: différence moyenne standardisée qui reflète l'ampleur de l'effet avec par consensus, l'ampleur de l'effet qui peut être tenue pour faible (0,2 à < 0,3), modérée (0,3 à < 0,8) ou importante (> 0,8). , OR: odds ratio, 95% IC: 95% Intervalle de confiance

L'analyse a été complétée par une méta-régression qui a montré, comme pour les autres médicaments, une corrélation positive entre la taille de l'effet sur le délai de re-consommation, le pourcentage de jours d'abstinence et la consommation moyenne d'alcool par jour avant l'inclusion dans les études : une consommation plus importante était corrélée à une meilleure efficacité du baclofène. A noter que cette variable explique près de la moitié de l'hétérogénéité entre les études. Les auteurs rapportent que l'effet bénéfique du baclofène est sous-tendu par l'effet significatif des faibles doses et concluent que le baclofène pourrait être efficace dans le traitement des troubles de l'usage d'alcool. Cependant, les auteurs concluent aussi que les fortes doses ne sont pas plus efficaces que les faibles doses et la faible tolérance des fortes doses est une limitation importante.

Une 3^{ème} méta-analyse a été publiée début 2018 (Rose, 2018). Elle a porté sur 12 études, presque les mêmes que Pierce. Elle n'intègre pas l'étude Bacloville. Elle montre un taux d'abstinence à la fin de l'étude (1 an) significativement supérieur sous baclofène par rapport au placebo : OR = 2,67 (95%CI :1,03 ; -6,93). Cependant le baclofène n'a pas montré de supériorité significative sur les autres critères :

- . Jours de forte consommation : DMS = -0,26 (95%CI :-0,68;0,15)
- . Durée d'abstinence cumulée : DMS = 0,03 (95%CI :-0,10;0,15)
- . Craving : DMS = -0,13 (95%CI :-0,36;0,09)
- . Anxiété : DMS = -0,03 (95%CI :-0,24;0,18)

Analyses complémentaires

Est-ce que les patients consommant beaucoup répondent mieux au baclofène ?

Pour les autres médicaments actuellement commercialisés (sauf disulfirame), il existe une corrélation linéaire plus ou moins forte entre l'importance de la consommation avant traitement et la taille de l'effet du médicament. Pour le baclofène, une étude post-hoc des patients ayant une consommation forte ou très forte au sens de l'OMS (N = 215) a été réalisée dans l'étude Reynaud. Elle montre que si les analyses n'atteignent toujours pas la significativité sur les critères de consommation testés (pourcentage de patients abstinents, consommation moyenne par jour et nombre de jours de forte consommation par mois), l'effet du baclofène semble meilleur et s'approcher de la significativité pour la consommation moyenne. Cependant, il ne s'agit là que d'une tendance qui, en l'absence de significativité statistique, ne permet pas de tirer de conclusions pour la pratique clinique.

Dans certaines études négatives la consommation moyenne avant inclusion était variable : relativement faible par rapport à celle des patients consultant habituellement pour alcoolo-dépendance dans les études de Garbutt (recrutement par publicité), Ponizovsky, Reynaud, Hauser (7-9 verres/j), plus importante dans les études de Beraha et Morley (13-15 verres/j).

Hauser a recherché un lien entre sévérité de la conduite d'alcoolisation appréciée par l'AUDIT-C et les résultats. Aucune différence significative n'a été trouvée sur aucun critère entre le groupe de sévérité faible et le groupe de sévérité importante.

Cependant la méta-analyse de Pierce a trouvé une telle corrélation : le baclofène est plus efficace chez les patients consommant beaucoup d'alcool.

Est-ce que le baclofène diminue le craving ?

Le craving est actuellement considéré comme un facteur très important de consommation et de la rechute. Même si c'est un des critères de diagnostic du trouble de l'usage d'alcool, c'est aussi un concept difficile à appréhender et à mesurer. Il a été mesuré et est disponible dans 11 études (N = 1088 patients). Deux échelles, l'OCDS ou la PACS, ont été très majoritairement utilisées. Le craving a diminué de manière statistiquement significative par rapport au placebo dans 3 études (Addolorato, 2002, 2007 ; Reynaud, 2017). On constate que si le baclofène est efficace pour le réduire dans les 2 études d'Addolorato, son évolution n'est pas différente du placebo dans l'étude BACLAD alors même que le baclofène s'est révélé supérieur au placebo pour maintenir l'abstinence. A l'inverse, le baclofène le réduit plus que le placebo dans l'étude de Reynaud ($d = 0,41$), sans traduction significative sur l'abstinence. On notera tout de même dans cette étude que l'analyse des sous-groupes de patients ayant une consommation forte à très forte, met en évidence une augmentation de la taille de l'effet du baclofène sur le craving ($d = 0,56$) parallèlement à une augmentation de son effet sur la consommation (qui n'atteint toutefois jamais la significativité). Une efficacité sur le craving n'est donc pas toujours prédictive de l'efficacité sur l'abstinence ou la consommation.

La méta-analyse de Rose n'a pas mis en évidence de diminution du craving significativement supérieure dans le groupe baclofène : $DMS = -0,13$ (95%CI : $-0,36;0,09$).

Quelles sont les relations entre anxiété et baclofène ?

Cette dimension est disponible dans 7 études. Elle a été mesurée principalement par les échelles STAI, HAM-A ou HAD. Le baclofène a amélioré l'anxiété de manière statistiquement supérieure au placebo dans une seule étude avec un suivi d'un mois (Addolorato, 2002). Il n'y a pas de différence significative dans l'autre étude positive sur la consommation (Müller, 2015).

En ce qui concerne l'effet du baclofène sur la consommation des patients présentant un trouble anxieux, dans une étude post hoc de la petite étude IBIS, sur 17 patients, un effet significatif du baclofène a été mis en évidence sur le délai de rechute aux doses de 30 et 60 mg/j et sur la reprise du 1^{er} verre à la dose de 30 mg/j. Aucune différence significative n'a été observée sur les critères de consommation chez les patients non anxieux.

Existe-t-il une relation dose-effet ou un effet à des doses personnalisées ?

Ce point est particulièrement important dans la mesure où certains effets indésirables, notamment les effets sédatifs sont clairement dose-dépendants. Une telle relation a été évoquée dans différents articles précédemment publiés (Rolland B, 2015). Elle a été évaluée dans 2 études. Dans l'étude de Müller, il est indiqué que les doses de baclofène ne diffèrent pas entre les patients abstinents et rechuteurs ($p=0,212$). Dans l'étude de Beraha, une analyse post-hoc n'a pas montré de relation dose-effet pendant la phase de traitement à forte dose. Cependant, lorsque l'ensemble de la durée du

traitement est considérée, l'analyse suggère que des doses plus élevées de baclofène étaient associées à un délai plus long de 1^{ère} rechute ($p = 0,022$). De plus, dans le groupe baclofène à fortes doses, les patients ayant rechuté avaient des doses plus faibles de produit par rapport aux patients qui étaient restés abstinents ($84,8 \text{ mg/j} \pm 6,9$ vs $102,4 \text{ mg/j} \pm 7,8$ – $p = 0,029$). Enfin, dans une étude post-hoc de la petite étude IBIS, il semble y avoir une réduction du nombre de verres consommés par jour, par rapport au placebo, dans les 2 groupes baclofène, plus importante dans le groupe 60 mg/j que dans le groupe 30 mg/j.

La méta-analyse de Pierce a analysé certains résultats en fonction de la dose. Qu'il s'agisse du délai de re-consommation ou du nombre de patients abstinents à la dernière visite, les résultats ne sont pas meilleurs chez les patients qui ont été traités par des doses élevées (tableau 2).

Si la question de la relation dose-effet se pose clairement, celle de l'effet à des posologies personnalisées qui est différente de la simple relation entre dose et effet se pose aussi. Cette dernière question n'a pas été évaluée dans la plupart des études et mériterait certainement d'être considérée dans les futurs essais.

Est-ce que le baclofène a un effet chez les patients cirrhotiques/porteurs de virus B/C ?

L'étude d'Addolorato publiée en 2007 a montré une efficacité supérieure au placebo chez des patients cirrhotiques à la dose de 30 mg/j (OR = 6,3 ; 2,4 - 16,1). Une étude post-hoc a montré que ce résultat était similaire dans un petit sous-groupe de 24 patients porteurs du VHC (Leggio, 2012). Une étude publiée en 2017 sur 180 patients n'a pas montré d'efficacité du baclofène toujours à la dose de 30 mg/j chez des patients avec une hépatite C chronique (Hauser, 2017). Plusieurs études complémentaires sont en cours.

Est-ce que le baclofène améliore la qualité de vie ?

Cette importante dimension en termes de résultat n'est disponible que dans 2 études dont les résultats étaient négatifs sur les critères de consommation. Dans celle de Ponizovsky, elle a été appréciée par le quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q) qui n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe baclofène et le groupe placebo après 3 mois de traitement à la dose de 50 mg/j. Dans l'étude de Reynaud, c'est l'échelle AIQoI9 qui a été utilisée. Là encore, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes.

Que conclure de l'efficacité sur la base de toutes ces études ?

Toutes ces études présentent des faiblesses méthodologiques à des degrés divers, notamment un nombre de données manquantes souvent important.

Si l'on considère les études une par une, les résultats sont globalement décevants, mais discordants, ce qui peut être expliqué au moins en partie par des méthodologies différentes. Ainsi, les patients étaient dépendants ou non, sevrés d'alcool avant mise sous baclofène ou non, les consommations d'alcool étaient d'importance variable (allant du simple au triple), de même que le soutien psychosocial associé qui, lorsqu'il est intensif (comme dans l'étude hollandaise par exemple), peut rendre moins visible l'effet du médicament. Les posologies de baclofène différaient beaucoup, de 30 à 300 mg/j. Le nombre de patients inclus variait aussi beaucoup, de 32 à 320. Enfin, les critères de jugement étaient plus ou moins

contraignants, allant de l'abstinence continue pendant plusieurs mois à la réduction de consommation à la dernière évaluation.

Soulignons que les études positives le sont sur tous les critères à une exception notable près qui est celle de Müller, positive sur les critères de consommation mais pas sur le craving.

Les études négatives sont négatives sur tous les critères, à une exception notable près qui est celle de Reynaud, négative sur les critères de consommation mais positive sur le craving, résultat en miroir de celui de Müller. Quant à l'étude de Leggio publiée en 2015 et portant sur l'effet conjoint sur l'alcool et le tabac, ses résultats discordants rendent son interprétation difficile.

Si l'on regarde les résultats de façon plus globale à travers les 2 méta-analyses disponibles, en ce qui concerne l'efficacité du baclofène sur la réduction de consommation, celle de Palpacuer ne permet aucune conclusion puisqu'elle n'a pris en compte qu'une étude (39 patients, suivi 1 mois).

En revanche, sur l'aide au maintien de l'abstinence, celle de Pierce fait apparaître une efficacité sur 3 critères : délai de reprise d'une consommation, pourcentage de jours d'abstinence et pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude. La taille de l'effet est faible à modérée selon les critères. L'efficacité apparaît meilleure chez les patients ayant une consommation d'alcool importante. Il est probable que les résultats seraient améliorés si l'on ne considérait que les patients ayant une forte consommation d'alcool et des posologies personnalisées.

2. Les données de sécurité

Actuellement nous manquons encore de données de sécurité sur l'utilisation du baclofène utilisé à forte dose surtout chez les sujets alcoolodépendants et dans les situations où les patients continuent à consommer de l'alcool et pour certains en quantité importante. La prescription hors AMM est associée à un retard ou même une absence de notifications des événements indésirables (EI) (Rolland et al 2015) et pourrait donc entraîner une surestimation de la sécurité et de la tolérance. La sous-notification des événements indésirables (EI) a constitué un frein à la connaissance du profil de sécurité du baclofène (taux estimé de notification très faible de l'ordre de 0.5-1.3% selon le suivi nationale de pharmacovigilance de 2012¹ ; et seuls 6 % des patients traités par baclofène dans le cadre de l'alcoolodépendance seraient pris en charge via la RTU selon le CSST RTU baclofène de l'ANSM²). Les essais cliniques dans lesquels les populations de patients alcoolodépendants (sélectionnés notamment en ce qui concerne les comorbidités psychiatriques et somatiques) rapportent des EI connus et attendus qui souvent disparaissent lorsque les doses de baclofène ne sont plus augmentées voire diminuées. Des EI graves (EIG) sont aussi rapportés dans ces essais bien contrôlés. D'autres études dans la vie réelle ou dans lesquelles les patients ne sont pas sélectionnés de manière stricte rapportent un risque accru d'hospitalisation et de décès mais dont l'imputabilité du baclofène n'est pas clairement démontrée. La situation est complexe car certains patients peuvent présenter des EI même à des doses faibles alors que d'autres peuvent en présenter à des doses beaucoup plus élevée, voire ne pas présenter d'EI à ces doses élevées (400mg). Ainsi la détermination de dose seuil n'est pas toujours envisageable (Villier et al 2012). Si certains EI dépendent de la dose de baclofène utilisée, l'interaction avec les effets de l'alcool

¹ Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions -Suivi national de Pharmacovigilance 2012
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/264282cafe82f9e1f08323df4722fda1.pdf

² Comité scientifique spécialisé temporaire « RTU baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool » Séances du 10/12/2015, 08/01/2016 et 13/04/2016 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a9d825c08f8607f3a04db13acd25d4aa.pdf

n'est pas non plus clairement élucidée. Certaines études rapportent un taux élevé d'attrition (Flannery et al 2004) et récemment des études sur de plus grandes populations ont rapporté des taux de 53% d'EI persistants et 7-21,5% d'arrêt du traitement à cause des EI (Rigal et al 2015, Rolland et al 2015).

Baclofène utilisé dans le cadre de son AMM sur la spasticité

La plupart des publications citées dans ce paragraphe concernent l'administration intrathécale dans le traitement de la spasticité, le ou les cas de surdosage ou d'intoxication. Les EI liés au baclofène rapportés dans la littérature sont principalement neurologiques et cardiovasculaires (Haubenstein et al 1983 ; Lee et al 1992 ; Perry et al 1998 ; Leung et al 2006 ; Paulson et al 1976 ; Lipscomb et al 1980 ; May et al 1983). Au niveau neurologique le baclofène est un dépresseur du système nerveux central (SNC) et peut entraîner un coma, des convulsions, de l'agitation, un EEG anormal et une dépression respiratoire (Weissenborn et al 1991 ; Rochart et al 2012 ; Boutte et al 2006). Au niveau cardiovasculaire, il peut entraîner hypotension ou hypertension artérielle, bradycardie, troubles du rythme et un allongement de l'intervalle QT (Nugent et al 1986). Quelques décès associés au traitement par le baclofène sont rapportés dans la littérature (Haubenstein et al 1983 ; Fraser et al 1991 ; Green et al 1999 ; De Giovanni et al 2001). Des complications sérieuses comme une psychose (Kirubakaran et al 1984), une rhabdomyolyse (Mohammed & Hussain 2004), des crises convulsives (Kofler et al 1994 ; Schuele et al 2005 ; Solaro 2006), des convulsions induites par l'arrêt du baclofène intrathécal (Ross et al 2011 ; Mohammed & Hussain 2004 ; Douglas et al 2005) ont aussi été rapportées.

Baclofène et alcoolodépendance

Tout d'abord, concernant les études sur les données de sécurité du baclofène dans l'alcoolodépendance, il est important de prendre en compte plusieurs paramètres qui peuvent influencer sur les résultats comme par exemple :

- l'utilisation d'une dose fixe ou bien l'instauration d'une faible dose suivie d'une période de titration (la rapidité de l'augmentation des doses pouvant alors jouer un rôle important) jusqu'à des doses élevées
- la poursuite ou non de la consommation d'alcool (alcool et baclofène sont tous les deux des dépresseurs du SNC),
- la sévérité de la dépendance à l'alcool et les niveaux de consommation avant l'initiation du traitement
- la présence ou non de comorbidités psychiatriques ou somatiques, de la consommation ou non d'autres drogues. Ces facteurs sont importants puisque dans la majorité des essais cliniques les patients présentant des comorbidités (sévères ou non) ne sont pas inclus, et les résultats de sécurité sont donc conditionnés par les populations étudiées. Cela peut expliquer les différences entre certaines études (par exemple l'essai BACLOVILLE où les patients présentant des comorbidités même sévères ont été inclus ou encore l'étude de l'ANSM (2017) réalisée « dans la vraie vie »).
- la demi-vie du baclofène n'est pas modifiée chez les patients alcoolodépendants (5.6 h) (Marsot et al 2014). Par contre, les paramètres de pharmacocinétique après administration de 30 à 240mg/jour de baclofène) présentent une grande variabilité inter-individuelle : 56% pour la clairance estimée et 68.3% pour le volume de distribution estimé (Marsot et al 2014).

Il est important de garder à l'esprit la notion d'imputabilité et donc de causalité entre le traitement par le baclofène et l'évènement indésirable (EI) observé qui lorsqu'elle est certaine permet ainsi de parler d'effet secondaire. Un des enjeux actuels est donc de démontrer l'imputabilité du baclofène dans l'apparition des EI et notamment des EIG (Rolland et al 2016, 2017). Des méthodologies et analyses élaborées existent dans les études visant à démontrer l'imputabilité.

Il est aussi important de tenir compte du groupe placebo (PB), car il est très courant d'observer une fréquence élevée d'EI (par exemple : troubles du sommeil, diarrhée, etc) chez le groupe de patients traités avec le PB. Ainsi, dans l'étude ALPADIR (Reynaud et al 2017), plus de 90% des patients de chaque groupe ont présenté un EI (96,8% pour le baclofène et 91,8% pour le PB).

Concernant l'interaction entre l'alcool et le baclofène, une hypothèse de substitution partielle a été proposée mais reste un sujet à controverse (Pastor et al 2013). L'hypothèse de la substitution provient du fait que l'exposition aiguë ou chronique à l'alcool est connue pour modifier la transmission gabaergique et notamment les récepteurs GABA_A et GABA_B. L'alcool modifie le fonctionnement de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs mais à l'heure actuelle c'est le récepteur GABA_A dont l'activité est modifiée dès le premier verre (dès les plus faibles concentrations d'alcool, de l'ordre de 3mM) (Olsen et al 2007). Le récepteur GABA_B étant la cible principale du baclofène il est envisageable que certains effets comportementaux (sédation) ou bien subjectifs (craving) puissent, au moins en partie, s'expliquer par cette hypothèse de substitution. Cependant les effets de l'alcool et du baclofène sont aussi relayés par la modification de l'activité d'autres systèmes de neurotransmission suggérant ainsi une interaction pharmacodynamique plutôt qu'une simple substitution partielle. Une étude en laboratoire s'est intéressée à la sécurité du baclofène à la dose de 80mg combinée à une intoxication alcoolique (0.75g/kg et alcoolémie de 1.5g/l) chez 18 « buveurs sociaux avec des fortes consommations » non dépendants (Evans et al 2009). Cette étude a démontré que le baclofène seul ou combiné à l'alcool entraîne seulement une augmentation modeste de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle et aucun EI. Le baclofène n'a pas modifié le craving pour l'alcool, les effets subjectifs positifs induits par l'alcool et les performances cognitives (mémoire immédiate) des sujets (Evans et al 2009). Une étude plus récente (Farokhnia et al 2017), en double aveugle et randomisée, menée en laboratoire sur 34 sujets alcoolodépendants présentant un niveau élevé d'anxiété (trait) a mesuré les effets de l'alcool et du baclofène. Dans cette étude, le traitement pendant au moins 8 jours par le baclofène (30mg/jour) a augmenté les effets subjectifs induits par la consommation d'alcool (la sensation d'intoxication) et a aussi modifié les paramètres physiologiques cardiaques.

L'alcool et le baclofène sont tous les deux des dépresseurs du SNC, il est donc normal de s'inquiéter à propos du problème de sécurité posé par l'utilisation du baclofène (Sinclair et al 2016) surtout lorsque le dosage peut atteindre 300mg/jour et que le principal EI observé est la sédation qui a montré être dépendant de la dose (Rolland et al 2015). Cependant les relations entre les doses de baclofène et d'alcool sur l'incidence des EI sont complexes. Rolland et al (2015) démontrent dans leur étude prospective (253 patients) sur la sédation que la combinaison baclofène et alcool potentialise leur effet dans l'induction de cet EI mais que c'est plutôt la grande quantité d'alcool (consommation d'alcool hebdomadaire moyenne >35 verres standards) associée à des faibles doses de baclofène qui présente le plus de risque d'induire cet EI comparativement à la combinaison de fortes doses de baclofène associées à une faible quantité d'alcool.

Dans les études à hautes doses de baclofène, les EI principaux sont la fatigue, les troubles du sommeil et les vertiges. D'autres études rapportent une désinhibition comportementale avec des symptômes

maniaques (Geoffroy et al 2014), des apnées du sommeil (Olivier et al 2016) et des acouphènes (Auffret et al 2014 ; Rigal et al 2015 ; Reynaud et al 2017). Les symptômes maniaques sont survenus en phase d'augmentation du baclofène à la dose d'environ 160mg/jour et ont rapidement régressé à l'arrêt du baclofène chez un patient sans antécédents psychiatriques (Geoffroy et al 2014). Les acouphènes sont survenus après 3 à 4 mois de traitement et lorsque les sujets ont atteint des doses élevées 180-210mg/jour ; et les symptômes ont persisté jusqu'à réduire les doses à 60-90mg/jour (Auffret et al 2014). Les autres risques concernent le syndrome de sevrage incluant les crises convulsives, confusion, agitation (Akosile et al 2015 ; Rolland et al 2012, 2014 ; Green et al 1999 ; Hyser et al 1984), un mésusage voire une addiction au baclofène (Akosile et al 2015, Ghosh et al 2017), un œdème (Bence et al 2013), un delirium à l'arrêt trop brutal de la prise de baclofène (Franchitto et al. 2014, Kapil et al. 2014) voire le suicide par intoxication au baclofène (Pape et al 2014, Holla et al 2015). Concernant l'œdème, il a été constaté à des doses variables de baclofène de 75mg/jour (associé à une consommation d'alcool de 70g/jour), de 250mg/jour (associé à une consommation d'alcool de 40g/jour) et de 120mg/jour (associé à une consommation d'alcool de 80g/jour) (Bence et al 2013). Le syndrome de sevrage au baclofène est difficile à distinguer du syndrome de sevrage à l'alcool voire de celui des benzodiazépines. Rolland et al (2014) rapportent que c'est la levée des symptômes de sevrage par la réintroduction de baclofène qui signe le sevrage spécifiquement au baclofène. De manière intéressante Rolland et al (2012) rapportent un cas présentant des crises convulsives qui sont associées à une consommation d'alcool élevée (environ 160g/jour alors qu'elle était réduite pendant plusieurs semaines : environ 50g/jour) et à une dose maximale de baclofène de 240mg/jour atteinte par le patient.

Dans les essais cliniques sur l'alcoolodépendance, les données de sécurité sont disponibles pour des doses très variables de baclofène :

-**faibles** 30mg/jour pour certaines (Krupitsky et al 1993 ; Addolorato et al 2000, 2002, 2006, 2007 ; Flannery et al 2004 ; Garbutt et al 2010 ; Hauser et al 2017) à

-**moyennes** 50-80mg/jour (Leggio et al 2014 ; Krupitsky et al 2015 ; Ponizovsky et al 2015)

-**élevées** (150-270mg/jour) (Ameisen 2005 ; Muller et al 2015 ; Reynaud et al 2017 ; Behara et al 2016).

Etudes où le baclofène est utilisé à faible dose

L'étude américaine de Garbutt et al (2010) a testé l'efficacité du baclofène sur la réduction du nombre de jours de forte consommation à la dose de 30mg/jour sur 12 semaines et a fourni des données de sécurité chez 40 patients. Les EI rapportés sont relativement peu nombreux et sans différence entre les groupes baclofène (BACLO) et placebo (PB). Ils comprennent la somnolence (BACLO : 28%, PB : 10%) et des maux de tête (BACLO : 3%, PB : 10%).

L'étude israélienne de Ponizovsky et al (2015) rapporte des données de sécurité dans une population de 32 patients traités à la dose de 50mg/jour de baclofène pendant 12 semaines. Les EI rapportés sont relativement peu nombreux et sans différence entre les groupes BACLO et PB. Ils comprennent la somnolence (2 patients du groupe BACLO : 5%, 3 patients du groupe PB : 8%) et des maux de tête (BACLO : 3%, PB : 3%).

L'étude américaine de Hauser et al (2017) a testé l'efficacité du baclofène sur l'abstinence à la dose de 30mg/jour sur 12 semaines et a fourni des données de sécurité chez 87 patients. Les deux seuls EI

significativement plus fréquents dans le groupe BACLO étaient l'engourdissement (BACLO : 12.6%, PB : 1.1%) et les éruptions cutanées (BACLO : 9.2%, PB : 3.3%).

L'étude australienne de Morley et al (2014) a testé l'efficacité du baclofène sur la réduction de la consommation à la dose de 30 et 60mg/jour sur 12 semaines et a fourni des données de sécurité chez 28 patients. L'EI principal rapporté est la somnolence dans tous les groupes (dont PB ; 19% sans différence significative).

Baclofène utilisé à dose élevée dans un objectif d'abstinence

Dans l'étude française ALPADIR (Reynaud et al 2017) où l'objectif était l'abstinence la dose cible était de 180mg/jour (atteinte par 65.6% des patients, dose moyenne 153.5mg/jour et 67% des patients avaient au moins 160mg/j) à atteindre après une période de 7 semaines de titration et une période de maintenance de 17 semaines. Les patients devaient être abstinents 3 à 14 jours avant la randomisation. Les patients présentant un risque suicidaire ou un antécédent de tentative de suicide, une encéphalopathie hépatique, des troubles psychiatriques sévères (schizophrénie et troubles bipolaires) n'ont pas été inclus. Les données de sécurité ont concerné 316 patients (BACLO n=157 et PB n=159) et un nombre total d'EI de 2108 dont 59% ont concerné le groupe BACLO et principalement les System Organ Class (SOC) : affections du système nerveux, affections psychiatriques et troubles généraux et du site d'administration. Le nombre d'EI était de 1245 dans le groupe BACLO et 863 dans le groupe PB (dont 672 et 342 étaient directement liés au traitement respectivement). Les EI les plus communs et présents dans les deux groupes (BACLO et PB) mais avec une plus grande incidence dans le groupe BACLO étaient : somnolence (BACLO : 46.5%, PB : 24.5%), troubles du sommeil (BACLO : 38.8%, PB : 30.8%), asthénie (BACLO : 38.2%, PB : 34%) et vertiges (BACLO : 29.9%, PB : 12.6%). Les autres EI les plus fréquents et avec le plus de différence entre les deux groupes concernaient : paresthésie (BACLO : 16.6%, PB : 4.4%) et acouphènes (BACLO : 11.5%, PB : 1.9%). La majorité des EI est apparue pendant la période de titration et a continué pendant toute la phase du traitement sauf pour l'anxiété qui a augmenté dans le temps dans le groupe BACLO. Selon les investigateurs 46% des EI n'étaient pas causés par le baclofène. Vingt patients recevant le baclofène et 26 le placebo ont présenté des EI graves (EIG) (BACLO : 40 EIG dont 14 liés au traitement et PB : 43 EIG dont 11 liés au traitement) mais 70% de ces EIG n'étaient pas liés au traitement selon les investigateurs (30% sont donc liés au traitement). Les EIG les plus fréquents concernaient l'hospitalisation pour sevrage alcool (BACLO : 9, PB : 11), les chutes (BACLO : 4, PB : 2), l'idéation suicidaire (BACLO : 1, PB : 4), la dépression (BACLO : 3, PB : 3) et le surdosage (BACLO : 3).

Dans l'étude allemande BACLAD (Müller et al 2015) où l'objectif était l'abstinence avec des doses élevées de baclofène (30-270mg/jour, dose moyenne 180mg/jour, haut dosage pendant 12 semaines après un maximum de 4 semaines de titration) les résultats ont démontré une tolérance acceptable du baclofène (même chez les patients ayant rechuté) avec aucun EIG. Avant la randomisation les patients ont été sevrés pendant une à trois semaines (ambulatoire ou hôpital). Les patients présentant des comorbidités psychiatriques ou neurologiques ou des antécédents d'épilepsie n'ont pas été inclus. Les données de sécurité et de tolérance ont concerné un nombre total faible de 56 patients (BACLO : 28 et PB : 28). La seule différence significative d'intérêt entre les deux groupes concernait les vertiges (BACLO : 17.0%, PB : 0%). Les autres différences avec une plus grande incidence dans le groupe BACLO (mais sans atteindre la significativité) concernaient : la fatigue (BACLO : 46.4%, PB : 25%), les troubles du sommeil (BACLO : 32.1%, PB : 14.3%), l'asthénie (BACLO : 21.4%, PB : 10.7%), les troubles visuels (BACLO : 17.9%, PB : 7.1%), des fasciculations (BACLO : 14.3%, PB : 3.6%), les hospitalisations d'urgence

(BACLO : 14.3%, PB : 0%) et les paresthésies (BACLO : 10.7%, PB : 0%). Deux patients ont arrêté le traitement par le baclofène pour cause de fatigue. A l'arrêt du traitement aucun patient n'a rapporté de craving ou de symptômes de sevrage.

Dans l'étude hollandaise de Behara et al (2016), l'objectif était l'abstinence avec des doses élevées de baclofène (un groupe 31 patients à 30mg/jour et un autre jusqu'à 150mg/jour dans lequel 9 des 58 patients (15.5% ont atteint 150mg/jour avec une dose moyenne de 93.6mg/jour) pendant 10 semaines après 6 semaines de titration. Les patients présentant des comorbidités addictives et psychiatriques (autres que dépression, anxiété et troubles bipolaires), des comorbidités somatiques sévères (Parkinson, ulcère estomac et duodénum, maladie cérébro-vasculaire, insuffisance respiratoire rénale ou hépatique et épilepsie) et un risque de suicide n'ont pas été inclus. Les EI les plus fréquents et décrits comme modérés à sévères par les auteurs ont concerné la fatigue, l'endormissement, la somnolence, les vertiges et la xérostomie (bouche sèche), respectivement 38%, 36.2%, 29.3%, 19% et 21% dans le groupe BACLO à la plus forte dose ; respectivement 22.6%, 25.8%, 25.8%, 19.4% et 6.5% dans le groupe BACLO à la plus faible dose et respectivement 17.7%, 17.7%, 16.1%, 3.2% et 1.6% dans le groupe PB. Les EI fatigue, somnolence et xérostomie sont plus fréquents à la plus forte dose de baclofène. Un EIG lié au baclofène est rapporté dans le groupe à 150mg/jour, il s'agit d'une hospitalisation pour cause de constipation. Trois patients (4.8%) du groupe PB ont quitté l'étude pour cause d'EI et 4 (6.8%) et 2 (6.5%) respectivement dans les groupes à forte et faible dose de baclofène. Les auteurs concluent que la plupart des patients n'ont pas bien toléré les dosages supérieurs à 100mg/jour et n'ont donc pas atteint la dose maximale. Les auteurs indiquent aussi que les patients et aussi les cliniciens qui ont participé à l'étude ont peut-être été trop sensibilisés aux EI et qu'il serait envisageable de poursuivre la titration dans un certain sous-groupe de patients pour dépasser les EI modérés. Les auteurs n'ont pas observé de signes de sevrage à l'arrêt du baclofène.

Une étude rétrospective française (Rigal et al 2015) sur 116 patients recrutés (sur 146 « éligibles ») en médecine générale et traités par le baclofène à fortes doses rapporte des données de tolérance après un suivi d'un an chez 78% des patients qui ont présenté au moins un EI (moyenne de 2.8 ± 2.7 EI / patient). L'EI le plus fréquent concernait les troubles du cycle veille-sommeil (somnolence, asthénie, insomnie) chez 63% des patients. Le premier EI intervenait à la dose moyenne de 83 ± 57 mg/jour. Les troubles urinaires et de la vigilance sont ceux qui apparaissent aux plus faibles doses de baclofène (<90mg/jour) alors que les acouphènes, l'hyperhidrose et la diarrhée apparaissent aux fortes doses de baclofène. Les EI persistants concernaient principalement l'hyperhidrose et la vigilance chez 53% des patients. Trois patients ont été hospitalisés pour mésusage du baclofène : hallucinations après surdosage chez 2 patients (prise de 400-500mg) et syndrome de sevrage du baclofène chez un autre (180mg/jour). Sept % des patients ont arrêté le traitement pour cause d'EI (troubles de la vigilance ou dépression) à un dosage inférieur à 90mg/jour. Vingt % des patients ont présenté des troubles de la mémoire, de concentration et de la vigilance (à des doses variables 30-270mg/jour). L'augmentation des doses de baclofène a été suspendue pour 10 patients (à des doses variables 30-240mg/jour), majoritairement pour cause de paresthésie et acouphènes. Les femmes ont présenté plus d'EI que les hommes (hommes : 2.3 ± 1.7 ; femmes : 3.5 ± 2.7) et ont été plus nombreuses à suspendre l'augmentation des doses de baclofène (26 versus 9). Les auteurs de cette étude qui présente de nombreuses limitations concluent sur le fait que les EI sont nombreux, peuvent apparaître à faible dose et peuvent être dangereux.

A la différence des études précédentes, l'étude française BACLOVILLE avait pour objectif principal de démontrer l'efficacité de doses fortes de baclofène mais dans un objectif de réduction de la consommation d'alcool. Les résultats de l'étude française BACLOVILLE (encore non publiés) ont été

présentés à de nombreux congrès en 2016 et 2017, il s'agit d'une étude réalisée chez des patients suivis en médecine générale/CSAPA et traités avec du baclofène (dose médiane de 180mg/jour, min 15 et max 420) pendant un an. C'est une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo mais un certain nombre de patients a pendant l'étude reçu le baclofène en ouvert (19 dans le groupe PB et 60 dans le groupe BACLO). Les patients présentant une comorbidité psychiatrique sévère n'ont pas été inclus. Les données de sécurité ont concerné 253 patients dans le groupe BACLO et 158 pour le PB. Les EIG concernaient 38% et 23%, respectivement dans les groupes BACLO et PB et les EIG potentiellement liés au traitement selon les auteurs concernaient 16% et 3%, respectivement dans les groupes BACLO et PB. Les EI rapportés dans le groupe BACLO avec une différence significative avec le groupe PB étaient : somnolence (BACLO : 56.1%, PB : 41.8%), asthénie (BACLO : 48.9%, PB : 32.9%), vertiges (BACLO : 35%, PB : 19.6%), (BACLO : 46.4%, PB : 25%), paresthésie (BACLO : 27.4%, PB : 17.7%), acouphènes (BACLO : 22.4%, PB : 12.7%) et fasciculations (BACLO : 6.3%, PB : 1.9%). Il y eu 7 décès dans le groupe BACLO et 3 décès dans le groupe PB.

Baclofène chez les patients cirrhotiques

Le baclofène est faiblement métabolisé par le foie (environ 15%) et il est essentiellement excrété sous forme non-modifiée au niveau rénal (environ 85%), ce qui explique qu'il a été proposé comme une option intéressante chez les patients alcoolodépendants cirrhotiques (présentant une dysfonction hépatique) (Addolorato et al. 2007) mais dans cet essai italien la dose de baclofène était de 30mg/jour et la population a été soigneusement sélectionnée n'incluant pas les patients présentant diabète, encéphalopathie hépatique, comorbidités psychiatriques et usage d'autres drogues. Dans cette étude 42 patients ont reçu du baclofène à la dose de 30mg/jour pendant 12 semaines dans un objectif d'abstinence. Les EI rapportés sont mineurs : maux de tête (BACLO : 4, PB : 4), fatigue (BACLO : 1, PB : 1), vertiges (BACLO : 2, PB : 1) et somnolence (BACLO : 1, PB : 0). Dans une étude française (observationnelle, ouverte et prospective, sans groupe témoin) plus récente et concernant 100 patients dont 65 cirrhotiques, le baclofène a été testé à la dose moyenne de 40mg/jour (extrêmes 30-120mg/jour) sur la réduction de la consommation d'alcool (ou d'obtenir ou de maintenir l'abstinence) (Barrault et al 2017). Un patient a atteint la dose maximale de 240mg/jour et 8 patients ont reçu au moins 120mg/jour dont la moitié était cirrhotique Les patients présentant une épilepsie non contrôlée, une encéphalopathie hépatique et une insuffisance rénale n'ont pas été inclus. La tolérance était acceptable, aucun abus de baclofène ou de surdosage n'a été rapporté. Aucun IEG n'a été rapporté telles que encéphalopathie hépatique, détérioration de la fonction hépatique ou insuffisance rénale. Deux cas de mortalité dans le groupe BACLO sont rapportés : un présentait une HAA sévère avant les 3 mois et un autre un carcinome oesophagien. Les EI concernaient 12 patients (28%) : vertiges (5) et somnolence (7) et se sont améliorés avec la diminution de la dose. Aucun cas de syndrome de sevrage lié à l'arrêt du baclofène n'est rapporté et un patient a arrêté le traitement pour raison d'hyperhidrose. Dans une autre étude observationnelle anglaise les résultats de sécurité sont rapportés sur une cohorte de 219 patients dont 186 (98% des éligibles) et 113 (74% des éligibles) ont été suivis à 3 et 12 mois respectivement (Owens et al 2017). Dans cette étude, les patients inclus présentaient une maladie alcoolique du foie où étaient à risques de présenter des dommages hépatiques à cause de leur consommation d'alcool : cirrhose (37.5%), maladie alcoolique du foie non-cirrhotique (22.8%) et les autres présentaient une biochimie hépatique anormale, étaient identifiés comme à risque de développer des dommages hépatiques avec la poursuite de la consommation d'alcool et les traitements précédents avec l'acamprosate ou la naltrexone avaient échoué sur le maintien de l'abstinence. Les patients ont reçu le baclofène à la dose de 30mg/jour puis cette dose a été augmentée progressivement

jusqu'à 90mg/jour chez certains patients en fonction de la tolérance et de la réponse. Dix-huit décès sont rapportés dans cette étude, dont 10 présentaient des complications de leur cirrhose et les 8 autres : traumatismes/blessures non accidentelles, intoxication à la cocaïne ou l'alcool, cancer pulmonaire. Les auteurs indiquent que sur la population entière, il y a eu un seul EI entraînant l'arrêt du traitement dû à des symptômes confusionnels qui ont cessé à l'arrêt du traitement. Quelques patients ont présenté des EI mineurs et transitoires comprenant : douleurs musculaires et nausées et incontinence urinaire due au stress ; et ont choisi de continuer leur traitement.

Baclofène chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques

L'étude publiée par Rolland et al (2015) sur une population de 23 sujets avec trouble de personnalité borderline (TPB) a révélé que les sujets avec TPB ont significativement plus d'EIG que les patients témoins (alcoolodépendants sans antécédents psychiatriques) (65.2% versus 6.5%), qu'ils arrêtent plus leur traitement en raison d'un EI (52.2% versus 8.6%) et qu'ils ont aussi un nombre de jours de forte consommation au cours du suivi plus élevé (74.3% versus 41.7%). Même si l'imputabilité du baclofène n'est pas clairement établie, les patients avec TPB présentent donc plus de problèmes de sécurité et une moins bonne efficacité concernant la réduction de la consommation d'alcool (Rolland et al 2015).

L'administration de baclofène chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques et/ou une histoire de tentatives de suicide doit être évaluée de manière critique (Franchitto et al 2014).

Autres données de sécurité disponibles

D'autres études sont disponibles mais doivent être prises en compte avec toutes les limitations et problèmes méthodologiques inhérents au type d'étude et d'analyse des données.

Une étude rétrospective (janvier 2008 à décembre 2013) française a été réalisée par les neuf centres antipoison à la demande des autorités sanitaires nationales (Pelissier et al 2017). Cette étude a analysé 294 cas d'exposition au baclofène dans une population de sujets alcoolodépendants dont 220 ont présenté une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse avec le baclofène et 74 ont été exposés au baclofène de manière non intentionnelle. La dose moyenne ingérée supposée était plus élevée chez les patients qui ont fait une tentative de suicide (480.7mg versus 192.5mg). 21.8% des expositions intentionnelle concernait le baclofène seul, 71.7% avaient co-ingéré d'autres substances : benzodiazépines (47.3%), alcool (46.9%) et drogues illicites (1.9%). Les comorbidités psychiatriques (50.4%) étaient plus fréquentes dans le groupe des tentatives de suicide. Neuf décès sont observés mais le lien de causalité avec le baclofène n'est pas clairement démontré.

Une autre étude rétrospective (janvier 2008 à mars 2014) du même type mais concernant les données de l'ouest de la France rapporte des données sur une population de 111 cas d'intoxication par le baclofène (Boels et al 2017). Cette étude alerte sur le fait que les cas d'intoxication par le baclofène sont en augmentation avec 0.3 cas pour 1000 de tous les cas d'intoxication volontaire en 2008 à 15 cas pour 1000 en 2013. Cette étude révèle une augmentation du nombre de cas d'intoxication sévère par le baclofène. 46 cas ont concerné une haute sévérité et comprenait 4 décès. La sévérité était associée avec la présence de troubles psychiatriques (OR=2.9). Parmi les 111 cas, les autres substances co-ingérées étaient : anxiolytiques/hypnotiques (60), alcool (34), antidépresseurs (27), autres (24), analgésiques (17), neuroleptiques (17), drogues illicites/TSO (10) et anti-épileptiques (10).

Le rapport de l'ANSM-Cnamts-INSERM de 2017 révèle les données d'une étude sur l'usage, la persistance et la sécurité du baclofène (entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2015) grâce à l'utilisation de plusieurs banques de données (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI ; hospitalisations) et Centre d'épidémiologie sur les causes médicales décès (CépiDC). De manière intéressante les données de sécurité du baclofène ont été comparées avec celles des autres traitements de l'alcoolodépendance (naltrexone, acamprosate, nalméfène et disulfiram). Même si ce type d'étude présente de nombreuses limites (type de données, ajustement des données, comparabilité des différents groupes étudiés...) il s'agit ici de données issues de l'utilisation de baclofène en vie réelle. La population était constituée par 213 000 sujets avec une « instauration de baclofène prescrit pour de supposés problèmes d'alcool », indemnes de comorbidités sérieuses. Il s'agit une population plus féminine et moins défavorisée que celles des autres traitements et pour évaluer la dose reçue de baclofène seuls les patients ayant eu au moins deux délivrances du traitement ont été considérés. Le rapport met en avant un profil de sécurité « préoccupant » avec un risque accru d'hospitalisation et surtout de décès par rapport aux autres traitements et qui augmente avec la dose de baclofène :

| | Risque hospitalisation | Risque décès |
|---------------------|--|---|
| <75mg/j | +9% (<30mg/j), +12% (30-75mg/j) | (infarctus du myocarde) |
| ≥75mg/j et ≤180mg/j | +15% (intoxications par anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens, anti-diurétiques et autres) | ×1.5 |
| >180mg/j | +46% (épilepsie, maladies infectieuses et parasitaires), 116 hospitalisations supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées (par rapport aux autres traitements) | ×2.27 (intoxications, épilepsie, mort inexpliquée), 10 morts supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées (par rapport aux autres traitements) |

Le risque de décès par auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques est augmenté et dépend de la dose de baclofène. Le risque d'hospitalisation n'est que faiblement augmenté jusqu'à la dose de 180mg/jour et le risque de suicide en général (tous moyens) n'est pas augmenté. Un risque de décès correspondant à une mort inexpliquée est augmenté avec la dose de baclofène. Entre 30 et 75mg/jour le risque de décès par maladie de l'appareil circulatoire et notamment par infarctus du myocarde est augmenté.

Ces données ont amené l'ANSM à engager en juillet 2017 une révision de la RTU et à décider de ne plus autoriser des doses supérieures à 80mg/jour. Il faut noter que les doses élevées de baclofène ne concernent qu'une faible proportion de patients. Ainsi, le rapport ANSM-Cnamts-INSERM de 2017 souligne que 3% des patients recevaient des doses >80mg/jour en 2015 et seulement 1% étaient concernés par l'utilisation de doses >180mg.

Les données actuellement disponibles concernant la sécurité appellent à la plus grande prudence dans un contexte où est observé un risque d'intoxication, d'épilepsie et de mort inexpliquée qui s'accroît avec la dose de baclofène.

3. Conclusion

Concernant les études d'efficacité, compte-tenu de l'environnement médiatique du baclofène, seules les données issues des études contrôlées et randomisées en double-aveugle ont été retenues. Pour la tolérance, toutes les études disponibles ont été retenues. Cependant ces études souffrent de biais méthodologiques divers.

D'abord, les données produites sont discordantes. Il s'agit souvent d'études réalisées sur un faible nombre de sujets. Les posologies de baclofène sont diverses, comprises entre 30 mg/j et 300 mg/j. Les schémas d'utilisation ne correspondent guère à l'utilisation qui est faite en pratique du baclofène (posologie, répartition des doses...).

En termes de tolérance, on dispose, outre des données des essais contrôlés, des données de cohortes et de pharmacovigilance. Là encore il subsiste un flou. Si beaucoup d'études sont rassurantes, certaines de ces données constituent des signaux d'alerte sans que l'imputabilité du baclofène ait été clairement établie.

Au total, il est à ce moment encore difficile d'établir le rapport bénéfice/risque du baclofène de manière fiable et de proposer des conclusions claires quant à son utilisation pratique, en particulier en ce qui concerne les profils de patients susceptibles de mieux répondre à ce traitement (si l'on excepte l'importance de la consommation d'alcool), et les posologies. Son utilisation devrait se faire sous couvert d'une surveillance rapprochée et chez les patients pour lesquels les traitements mieux tolérés ont échoué. Lorsque les études rapportent des résultats positifs, la taille de l'effet est en général du même ordre de grandeur que celle des autres traitements actuels. Vu l'état actuel des connaissances le rapport bénéfice/risque du baclofène est faible voire très modéré.

La SFA demande donc :

- Que les connaissances scientifiques sur le baclofène soient améliorées de façon non discutable par un essai clinique construit à partir des connaissances accumulées sur ce médicament, et mené dans les meilleures conditions méthodologiques précisant clairement la population cible, les indications, les posologies, les possibilités de personnalisation du traitement, sa durée, les critères de jugement, les méthodes utilisées pour la gestion des données manquantes, les méthodologies statistiques utilisées, l'existence ou non de patients répondeurs... de façon à permettre des conclusions fiables et solides. Cet essai devra apporter les réponses scientifiques concrètes indispensables à une utilisation basée sur les preuves et raisonnée.
- Que les connaissances soient également améliorées en ce qui concerne la tolérance du baclofène.

Liens d'intérêts du Professeur Paille :

Essais cliniques : Lundbeck

Interventions ponctuelle : activités de conseil pour D&A Pharma, Ethypharm, Indivior, Lundbeck

Conférences : invitations en qualité d'intervenant par Indivior, Lundbeck, Merck Serono

Conférences : invitations en qualité d'auditeur par Lundbeck

Liens d'intérêts du Professeur Naassila :

Recherche fondamentale : Bioprojet Biotech, Theranexus, Biocodex, SATT Sud-Est

Conférences : invitations en qualité d'intervenant par Indivior, Lundbeck, Merck Serono

Conférences : invitations en qualité d'auditeur par Bouchara Recordati

| Liste des études contrôlées en double aveugle concernant le baclofène | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|---|---|-----------------------------|--------------------------------|--------|---|----------------------------------|--------|------------------------------------|--------|---|---|
| Auteur | Profil des patients | Nombre de patients inclus | Conso/j avant traitement | Abstinence avant traitement | Posologie | Durée | Patients ayant terminé l'étude | Critère principal de jugement | p | Critères secondaires | p | Etudes sous groupes | p |
| Addolorato G 2002 | Dépendants DSM-IV | 39 | Verres/j B = 17,6 ± 7,5 v P = 19 P = 10,7 ± 6,7 v | Non | 30 mg/j | 1 mois | B = 17 P = 11 | Pas précisé | <0,005 | Verres/j | <0,005 | | |
| | | % de patients abstinents | | | | | | B = <0,5 P = 3,5 | | | | | |
| | | B = 70 % P = 21,1 % | | | | | | Craving (OCDS) | | <0,05 | | | |
| | | Durée abstinence cumulée | | | | | | Anxiété (STAI) | | <0,05 | | | |
| | | B = 19,6 ± 2,6 P = 6,3 ± 2,4 | | | | | | | | | | | |
| Addolorato G 2007 | Dépendants DSM-IV Cirrhotiques | 84 | | 3 - 4 j | 30 mg/j | 3 mois | B = 36 P = 29 OR = 6.3 (2.4 - 16.1) | % de patients abstinents | 0,0001 | Durée abstinence cumulée | 0,0004 | Etude post hoc chez les patients porteurs du VHC (N = 24) Résultats similaires dans ce sous-groupe sur le % de patients abstinents 83,3 vs 25,0 % | 0,012 |
| | | B = 62,8 ± 5.4 P = 30.8 ± 5.5 | | | | | | | | | | | |
| | | Craving (OCDS) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Garbutt JC 2010 | Dépendants DSM-IV | 80 | Verres/j B = 7,3 ± 3,7 v P = 40 P = 6,9 ± 3,2 v | 3 j | 30 mg/j | 3 mois | B = 28 P = 32 | % HDD | 0,56 | Délai de 1ère rechute | 0,76 | | |
| | | B = 25,9 ± 23,2 P = 25,5 ± 23,6 | | | | | | | | | | | |
| | | Craving (PACS) | | | | | | | | | | | |
| | | % de jours abstinence | | | | | | B = 11,6 ± 5,9 P = 13,5 ± 6,3 | | 0,13 | | | |
| | | B = 49,9 ± 27,9 P = 50,6 ± 25,9 | | | | | | Anxiété (STAI) | | B = 30,0 ± 14,3 P = 32,8 ± 14,6 | | | |
| Etude IBIS* Addolorato G 2010 et 2011 (Partie italienne) | Dépendants DSM-IV | 42 | B30 = 14 B60 = 14 P = 14 | | B30 = 30 mg/j B60 = 60 mg/j | 3 mois | B30 = 12 B60 = 12 P = 8 | Nbre de jours d'abstinence | NS | Délai de rechute | NS | Addolorato G 2010 Etude post hoc Comparé au placebo diminution plus importante du nombre de verres/j dans les groupes baclo Effet plus important dans le groupe B60 par rapport au groupe B30 | |
| | | Délai de reprise du 1er verre | | | | | | NS | | | | | |
| | | Nbre de jours de forte consommation | | | | | | NS | | | | | |
| | | Craving (PACS) | | | | | | NS | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Morley KC 2014 (Partie australienne) | Dépendants DSM-IV | 42 | Verres/j B30 = 14 B60 = 14 P = 14 HDD/sem 4,72 (3,33;6,11) 3,98 (2,58;5,37) 4,31 (2,86;5,76) | | B30 = 30 mg/j B60 = 60 mg/j | 3 mois | B30 = 9 B60 = 11 P = 8 | Délai de rechute | 0,08 | Anxiété (STAI) | 0,82 | Etude post hoc Morley KC 2014 17 patients présentaient un trouble anxieux Effet significatif du baclofène chez ces patients sur délai de rechute et de reprise du 1er verre | <0,01 (B30) <0,05 (B60) <0,01 (B30) |
| | | B30 = 23,79 (9,62;37,95) | | | | | | | | | | | |
| | | B60 = 19,17 (4,91;34,52) | | | | | | | | | | | |
| | | P = 7,07 (2,37;11,77) | | | | | | | | | | | |
| | | Délai de reprise du 1er verre | | | | | | | | | | | |
| | | B30 = 13,14 (2,79;23,49) | | | | | | | | | | | |
| | | B60 = 17,64 (3,45;31,84) | | | | | | | | | | | |
| | | P = 3,14 (1,9;4,39) | | | | | | 0,18 | | | | | |
| | | Nbre de jours de forte conso/sem | | | | | | | | | | | |
| | | B30 = 2,07 (0,26;3,88) B60 = 1,89 (0,43;3,34) P = 1,36 (0,32;3,04) | | | | | | 0,91 | | | | | |
| Verres/j | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------|--|--------------------------------------|----------|--|--------------------------------------|---|---------|--|--|--|---------|--|--|--|--|---|---|
| | | | | | | | | B30 = 5,86 (2,8;8,92) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | B60 = 5,64 (3,2;8,08) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | P = 2,82 (0,01;5,65) | 0,68 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Nbre de jours d'abstinence (sem précédente) | 0,31 | | | | | | | | | | |
| Leggio L 2015 | Dépendants de l'alcool DSM-IV et gros fumeurs | 30 | HDD B = 78,0 ± 27,3 P = 70,5 ± 26,7 | | 80 mg/j | 3 mois | 24 | % de jours d'abstinence d'alcool et de tabac B = 12,1 ± 2,0 P = 3,5 ± 2,2 | 0,004 | | | Durée d'abstinence d'alcool | NS | | | | | | Analyse post hoc Tendance du baclofène à être légèrement plus efficace sur l'arrêt du tabac pendant 2 semaines ou plus que le placebo |
| | Objectifs des patients pouvant être différent pour les 2 produits (arrêt ou réduction) | | Cigarettes/j B = 24,9 ± 10,2 P = 24,4 ± 8,9 | | | | | % de jours d'utilisation des 2 produits B = 44,7 ± 3,1 P = 28,8 ± 3,3 | <0,001* | | | Durée d'abstinence avec tabac B = 85,1 ± 2,3 P = 96,3 ± 2,4 | 0,001 | | | | | | 0,07 |
| | | | | | | | | | | | | Cigarettes/j B = 12,0 ± 0,7 P = 10,6 ± 0,7 | NS | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | % de jours avec alcool B = 48,1 ± 3,0 P = 29,4 ± 3,1 | <0,001* | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | % de jours de forte consommation d'alcool B = 14,1 ± 2,8 P = 39,8 ± 2,6 | <0,001 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | Verres/j B = 3,68 ± 0,31 P = 2,14 ± 0,33 | 0,001* | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | Craving (AUQ/OCDS) | NS | | | | | | |
| * en faveur du placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ponizovsky AM 2015 | ICD-10 | 64 | % HDD B = 32 P = 32 | | 50 mg/j | 3 mois | | % HDD B = 17 P = 23 | 0,79 | | | Craving (OCDS) B = 11,5 ± 9,3 P = 12,8 ± 11,2 | NS | | | | | | |
| | | | Verres/j B = 7,4 ± 1,5 v P = 8,2 ± 1,6 v | | | | | % de jours abstinence B = 46,1 ± 5,3 P = 47,5 ± 7,5 | 0,39 | | | Qualité de vie (Q-LES-Q) B = 3,4 ± 0,7 P = 3,4 ± 0,8 | 0,99 | | | | | | |
| Krupitsky EM 2015 Publication en russe | Dépendants | 32 | | | 50 mg/j | 3 mois | | Tendance en faveur du baclofène sur les critères de consommation n'atteignant pas la significativité | | | | Pas de différence significative par rapport au placebo | | | | | | | |
| Muller CA 2015 Baclad | Dépendants ICD-10 DSM-IV TR | 56 | g/j B = 28 P = 28 | B = 206,2 ± 94,1 P = 191,6 ± 94,8 | 7 - 21 j | 30-270 mg/j forte dose 180 mg/j | 13 B = 6 P = 7 | % de patients abstinents Phase sous forte dose (30-270 mg/j) 43 patients B = 68,2 % P = 23,8 % | 0,014 | | | Craving (OCDS) B = 10,5 ± 11 P = 8,8 ± 17,5 | 0,402 | | | | | Pas de relation directe entre abstinence et dose | 0,212 |
| | | | | | | | | Anxiété (HAM-A) B = 1,9 ± 5 P = 0 ± 0 | 1 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Analyse de survie | 0,011 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Durée abstinence cumulée B = 67,8 ± 30 j P = 51,8 ± 29,6 j | 0,047 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Toute la durée de l'étude 56 patients B = 42,9 % P = 14,3 % | 0,037 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Analyse de survie | 0,046 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Durée abstinence cumulée B = 82,9 ± 49 j P = 66,8 ± 41,9 j | 0,241 | | | | | | | | | | |
| Beraha EM 2016 | Dépendants DSM-IV | n = 151 | g/j BHD = 58 B = 147 ± 84,9 | | 4 - 21 j | 16 --> 150 mg/j semaines Dose moyenne 93,6 mg/j 30 mg/j | 78 BHD = 29 BFD = 16 P = 33 | Délai de 1ère rechute Courbe de survie : pas de différence significative entre les 3 groupes | 0,813 | | | TAC BHD = 1,5 ± 3,1 BFD = 1,3 ± 3,1 P = 0,9 ± 3,3 | 0,473 | | | | | | Pas de d'effet dose retrouvé pendant la phase de traitement à forte dose |
| | | | BFD = 31 P = 62 | B = 132,5 ± 85,2 P = 141,7 ± 85,5 | | | | Craving (OCDS) BHD = 12,4 ± 4,9 BFD = 12,4 ± 6,4 | | | | | | | | | | | Si ensemble du traitement |

Références retenues pour l'analyse d'efficacité

1. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 Sep-Oct;37(5):504-8
2. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1915-22.
3. Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2113-7.
4. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R. Baclofen Study Group. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2011 May-Jun;46(3):312-7.
5. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, Zwart JW, Geest DV, Bodewits P, Schiphof T, Defourny H, van Tricht M, van den Brink W, Wiers RW. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec;26(12):1950-1959.
6. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Nov;34(11):1849-57.
7. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017 Jul;112(7):1173-1183.
8. Jaury P. Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville. *Bull Acad Natle Méd* 2017; 201(7): séance du 7 octobre 2017.
9. Krupitsky EM, Rybakova KV, Kiselev AS, Alexeeva YV, Berntsev VA, Chekhlaty EI, Zubova EY, Popov YV, Neznanov NG. Double blind placebo controlled randomized pilot clinical trial of baclofen (Baclosan®) for alcohol dependence. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(6):53-62.
10. Leggio L, Ferrulli A, Zambon A, Caputo F, Kenna GA, Swift RM, Addolorato G. Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav*. 2012 Apr;37(4):561-4.
11. Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(1):233-43
12. Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. *Alcohol Alcohol*. 2014 Nov;49(6):654-60.

13. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1167-77.
14. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, Naudet F. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analysis on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*. 2017 doi: 10.1111/add.13974.
15. Pierce M, Sutherland A, Beraha E, Morley K, Van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *A paraître*.
16. Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2015 May;52:24-30.
17. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jul 1;52(4):439-446.
18. Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Gautier S, Auffret M, Pignon B, Valin T, Bordet R, Cottencin O. Baclofen for alcohol dependence: Relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1631-6.
19. Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction*. 2018 Feb 26. doi: 10.1111/add.14191.

Références retenues pour l'analyse de tolérance

1. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007
2. Akosile W, Klan M. Creating a new problem: The use of baclofen in the management of alcohol use disorder. *Drug Alcohol Rev*. 2015 Jun 29. doi: 10.1111/dar.12306
3. Alexander M, Ponizovsky, Paola Rosca, Edward Aronovich, Abraham Weizman, Alexander Grinshpoon. Baclofen as Add-On to Standard Psychosocial Treatment for Alcohol Dependence: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With 1 Year Follow-Up. *Journal of Substance Abuse Treatment*, Volume 52, 2015, pp. 24-30
4. ANSM-Cnamts-Inserm, Rapport 2017 Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché - Rapport ANSM/Assurance Maladie/Inserm (03/07/2017)
http://ansm.sante.fr/content/download/107217/1358797/version/1/file/Rapport_Baclofene_VF_20170628.pdf
5. Arbouw ME, Hoge HL, Meulenbelt J, Jansman FG. Increase of baclofen intoxications: risks involved and management. *Neth J Med*. 2014 Nov;72(9):497-9.
6. Auffret M, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Cottencin O, Bordet R, Gautier S, Rolland B. Proactive Regional Pharmacovigilance System Versus National Spontaneous Reporting for

Collecting Safety Data on Concerning Off-Label Prescribing Practices: An Example with Baclofen and Alcohol Dependence in France. *Drug Saf.* 2017 Mar;40(3):257-262. doi: 10.1007/s40264-016-0489-7.

7. Auffret M, Rolland B, Deheul S, Loche V, Hennaux C, Cottencin O, Bordet R, Gautier S; CAMTEA Team. Severe tinnitus induced by off-label baclofen. *Ann Pharmacother.* 2014 May;48(5):656-9. doi: 10.1177/1060028014525594.
8. Augier E, Dulman RS, Damadzic R, Pilling A, Hamilton JP, Heilig M. The GABAB Positive Allosteric Modulator ADX71441 Attenuates Alcohol Self-Administration and Relapse to Alcohol Seeking in Rats. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Aug;42(9):1789-1799. doi: 10.1038/npp.2017.53.
9. Azevedo CA, Mammis A. Neuromodulation Therapies for Alcohol Addiction: A Literature Review. *Neuromodulation.* 2017 Jan 5. doi: 10.1111/ner.12548. [Epub ahead of print] Review.
10. Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, Garioud A, Costentin C, Béhar V, Medmoun M, Pulwermacher G, Hagège H, Cadranel JF. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul 19.
11. Bence C, Cottencin O, Deheul S, Gautier S, Bordet R, Rolland B. Baclofen-induced edema in alcohol use disorders. *J Clin Pharmacol.* 2014 Apr;54(4):478-81. doi: 10.1002/jcph.233.
12. Beraha E, Bodewits P, van den Brink W, Wiers R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Rep.* 2017 May 11;2017. pii: bcr-2016-218714. doi: 10.1136/bcr-2016-218714.
13. Beraha EM, Saleminck E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, Zwart JW, Geest DV, Bodewits P, Schiphof T, Defourny H, van Tricht M, van den Brink W, Wiers RW. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Dec;26(12):1950-1959. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006. Epub 2016 Nov 11.
14. Beraha EM, Saleminck E, Goudriaan AE, van den Brink W, Wiers RW. Response to "Baclofen and alcohol use disorders: From miracle to mirage". *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Jul;27(7):693-694. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.05.002.
15. Boels D, Victorri-Vigneau C, Grall-Bronnec M, Touré A, Garnier A, Turcant A, Le Roux G. Baclofen and Alcohol-Dependent Patients: A Real Risk of Severe Self-Poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017 Mar 19. doi: 10.1111/bcpt.12779.
16. Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. EEG contribution to the diagnosis of baclofen overdose. *Neurophysiol Clin.* 2006 Mar-Apr;36(2):85-9. Epub 2006 Apr 7.
17. de Beaurepaire R The use of very high-doses of baclofen for the treatment of alcohol-dependence: a case series.. *Front Psychiatry.* 2014 Oct 10;5:143. doi: 10.3389/fpsy.2014.00143. eCollection 2014.
18. De Giovanni N, d'Aloja E. Death due to baclofen and dipyrone ingestion. *Forensic Sci Int.* 2001 Nov 15;123(1):26-32.
19. Dupouy J, Fournier JP, Jouanjus E, Palmaro A, Poutrain JC, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Baclofen for alcohol dependence in France: Incidence of treated patients and prescription patterns—A cohort study. *European Neuropsychopharmacology, Volume 24, Issue 2, 2014, pp. 192-199*
20. Douglas AF, Weiner HL, Schwartz DR. Prolonged intrathecal baclofen withdrawal syndrome. Case report and discussion of current therapeutic management. *J Neurosurg.* 2005 Jun;102(6):1133-6. Review.
21. Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009, 33 : 19-30.
22. Farokhnia M, Schwandt ML, Lee MR, Bollinger JW, Farinelli LA, Amodio JP, Sewell L, Lionetti TA, Spero DE, Leggio L. Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study. *Transl Psychiatry.* 2017 Apr 25;7(4):e1108. doi: 10.1038/tp.2017.71.
23. Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Oct;28(10):1517-23.

24. Franchitto N, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lancon C. 2014. Self-Intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol*. 49:79–83.
25. Fraser AD, MacNeil W, Isner AF. Toxicological analysis of a fatal baclofen (Lioresal) ingestion. *J Forensic Sci*. 1991 Sep;36(5):1596-602.
26. Geoffroy PA, Auffret M, Deheul S, Bordet R, Cottencin O, Rolland B. Baclofen-induced manic symptoms: Case report and systematic review.. *Psychosomatics*, 2014.
27. Ghosh S, Bhuyan D. Baclofen Abuse due to Its Hypomanic Effect in Patients with Alcohol Dependence and Comorbid Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017 May 31;15(2):187-189. doi: 10.9758/cpn.2017.15.2.187.
28. Girish K, Vikram Reddy K, Pandit LV, Pundarikaksha HP, Vijendra R, Vasundara K, Manjunatha R, Nagraj M, Shruthi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016 Feb;39(1):72-80. doi: 10.1016/j.bj.2015.09.002. Epub 2016 Mar 25.
29. Green LB, Nelson VS. Death after acute withdrawal of intrathecal baclofen: case report and literature review. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Dec;80(12):1600-4.
30. Guillou-Landreat M, Victorri Vigneau C, Gerardin M. Gambling disorder: a side effect of an off-label prescription of baclofen-literature review. *BMJ Case Rep*. 2017 Jan 10;2017. pii: bcr2016217506. doi: 10.1136/bcr-2016-217506. Review.
31. Haubenstock A, Hruba K, Jäger U, Lenz K. Baclofen (Lioresal) intoxication report of 4 cases and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1983 Mar;20(1):59-68.
32. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017 Jul;112(7):1173-1183. doi: 10.1111/add.13787. Epub 2017 Apr 2.
33. Holla B, Gowda GS, Prabhu L, Baby S, Viswanath B, Chand P, Murthy P. High doses of Baclofen as suicide attempt in patients with alcohol use disorders - A serious concern. *Asian J Psychiatr*. 2015 Oct;17:99-100. doi: 10.1016/j.ajp.2015.06.015.
34. Holtyn AF, Kaminski BJ, Weerts EM. Baclofen and naltrexone effects on alcohol self-administration: Comparison of treatment initiated during abstinence or ongoing alcohol access in baboons. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Jul 18;179:47-54. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.06.019.
35. Hyser CL, Drake ME Jr. Status epilepticus after baclofen withdrawal. *J Natl Med Assoc*. 1984 May;76(5):533, 537-8.
36. Imbert B, Alvarez JC, Simon N. Anticraving Effect of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Sep;39(9):1602-8. doi: 10.1111/acer.12823. Epub 2015 Jul 24.
37. Kapil V, Green JL, Le Mait MC, Wood DM, Dargan PI. 2014. Misuse of the gamma-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 78:190–191.
38. Kirubakaran V, Mayfield D, Rengachary S. Dyskinesia and psychosis in a patient following baclofen withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1984 May;141(5):692-3.
39. Kofler M, Kronenberg MF, Rifici C, Saltuari L, Bauer G. Epileptic seizures associated with intrathecal baclofen application. *Neurology*. 1994 Jan;44(1):25-7.
40. Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS. Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol*. 1992 Feb;15(1):56-62.
41. Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 May;232(9):1667. doi: 10.1007/s00213-015-3916-z.
42. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas*. 2006 Feb;18(1):77-82.
43. Lipscomb DJ, Meredith TJ. Baclofen overdose. *Postgrad Med J*. 1980 Feb;56(652):108-9.
44. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 3;(4):CD008502. doi: 10.1002/14651858.CD008502.pub4. Review.

45. Lorrai I, Maccioni P, Gessa GL, Colombo G. R(+)-Baclofen, but Not S(-)-Baclofen, Alters Alcohol Self-Administration in Alcohol-Preferring Rats. *Front Psychiatry*. 2016 Apr 18;7:68. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00068. eCollection 2016.
46. Marsot A, Imbert B, Alvarez JC, Grassin-Delyle S, Jaquet I, Lançon C, Simon N. High variability in the exposure of baclofen in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Feb;38(2):316-21. doi: 10.1111/acer.12235.
47. May CR. Baclofen overdose. *Ann Emerg Med*. 1983 Mar;12(3):171-3.
48. Miller JJ. Baclofen overdose mimicking anoxic encephalopathy: a case report and review of the literature. *Ther Adv Drug Saf*. 2017 May;8(5):165-167. doi: 10.1177/2042098617693571. Epub 2017 Feb 1.
49. Mohammed I, Hussain A. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report. *BMC Clin Pharmacol*. 2004 Aug 9;4:6.
50. Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. *Alcohol Alcohol*. 2014 Nov;49(6):654-60. doi: 10.1093/alcalc/agu062.
51. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1167-77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002.
52. Nugent S, Katz MD, Little TE. Baclofen overdose with cardiac conduction abnormalities: case report and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1986;24(4):321-8.
53. Olivier PY, Joyeux-Faure M, Gentina T. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy: a case series. *Chest* 2016
54. Olsen RW, Hanchar HJ, Meera P, Wallner M. GABAA Receptor Subtypes: the 'One Glass of Wine' Receptors. *Alcohol*. 2007 May; 41(3): 201–209. doi: 10.1016/j.alcohol.2007.04.006
55. Owens L, Thompson A, Rose A, Gilmore I, Pirmohamed M, Richardson P. A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic. *Alcohol*. 2017 Aug;62:11-15. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.005.
56. Pape E, Roman E, Scala-Bertola J, Thivillier C, Javot L, Saint-Marcoux F, Jouzeau JY, Gambier N. Death of an alcohol-dependent patient following intentional drug intoxication: implication of baclofen? *Eur Addict Res*. 2014;20(6):300-4. doi: 10.1159/000362409.
57. Pastor A, Lloyd-Jones M, Currie J. Reply to Dr Rolland et al re: "Baclofen for alcohol-dependence: anticraving or partial substitution?". *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Apr;33(2):281-2. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182897431.
58. Paulson GW. Overdose of lioresal. *Neurology*. 1976 Nov;26(11):1105-6.
59. Pelissier F, de Haro L, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Saporì JM, Tournoud C, Franchitto N. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008-2013. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Apr;55(4):275-284. doi: 10.1080/15563650.2017.1284330.
60. Pelissier F, de Haro L, Rolland B, Franchitto N. Severity of Baclofen Self-Poisoning Linked to Psychiatric Co-morbidity in Alcohol-Dependent Patients: Better Measurement of Risk and Benefit. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Jul 10. doi: 10.1111/bcpt.12832.
61. Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*. 1998 Jun;101(6):1045-8.
62. Pignon B, Labreuche J, Auffret M, Gautier S, Deheul S, Simioni N, Cottencin O, Bordet R, Duhamel A, Rolland B. The dose-effect relationship of baclofen in alcohol dependence: A 1-year cohort study. *Hum Psychopharmacol*. 2017 Jul;32(4). doi: 10.1002/hup.2593.
63. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jul 1;52(4):439-446. doi: 10.1093/alcalc/agg030.

64. Rigal L, Legay Hoang L, Alexandre-Dubroeuq C, Pinot J, Le Jeune C, Jaury P. Tolerability of High-dose Baclofen in the Treatment of Patients with Alcohol Disorders: A Retrospective Study. *Alcohol Alcohol*. 2015 Sep;50(5):551-7. doi: 10.1093/alcalc/agnv052..
65. Rochart N, Berger P, Brochet-Paille A, Poiron L, Chillet P. Acute baclofen poisoning: Which places for EEG and plasma baclofen levels? *Journal européen des urgences et de réanimation* 2012. Doi : 10.1016/j.jeurea.2011.09.001
66. Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*, 2012 Sep-Oct;47(5):577-80. doi: 10.1093/alcalc/ags076..
67. Rolland B, Jaillette E, Carton L, Bence C, Deheul S, Saulnier F, Bordet R, Cottencin O. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):153-6.
68. Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, et al. Baclofen for alcohol dependence: relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(10):1631-6.
69. Rolland B, Paille F, Fleury B, Cottencin O, Benyamina A, Aubin HJ. Off-label baclofen prescribing practices among French alcohol specialists: results of a national online survey. *PLoS One*. 2014 Jun 2;9(6):e98062. doi: 10.1371/journal.pone.0098062. eCollection 2014.
70. Rolland B, Auffret M, Labreuche J, Lapeyre-Mestre M, Dib M, Kemkem A, Grit I, Drelon M, Duhamel A, Cabe N, Vabret F, Guillin O, Baguet A, Masquelier C, Dervaux A, Deheul S, Bordet R, Carton L, Cottencin O, Jardri R, Gautier S1. Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Feb;16(2):125-132. doi: 10.1080/14740338.2017.1270939.
71. Rolland B, Auffret M, Franchitto N. Safety reports on the off-label use of baclofen for alcohol-dependence: recommendations to improve causality assessment. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Jun;15(6):747-51. doi: 10.1517/14740338.2016.1168397.
72. Rolland B, Valin T, Langlois C, Auffret M, Gautier S, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Safety and drinking outcomes among patients with comorbid alcohol dependence and borderline personality disorder treated with high-dose baclofen: a comparative cohort study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jan;30(1):49-53.
73. Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. *Neurocrit Care*. 2011 Feb;14(1):103-8. doi: 10.1007/s12028-010-9422-6. Review.
74. Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ, Boulis N, Bethoux FA, Lodenkemper T. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):1086-7.
75. Simioni N, Preda C, Deken V, Bence C, Cottencin O, Rolland B. Characteristics of Patients with Alcohol Dependence Seeking Baclofen Treatment in France: A Two-Centre Comparative Cohort Study. *Alcohol Alcohol*. 2016 Nov;51(6):664-669.
76. Sinclair JM, Chambers SE, Shiles CJ, Baldwin DS. Safety and tolerability of pharmacological treatment of alcohol dependence: comprehensive review of evidence. *Drug Saf*, 2016
77. Solaro C. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):784-5; author reply 784-5.
78. Villier C, Schir E, Mallaret M. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011 Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2012. Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble. <http://ansm.sante.fr/content/download/41100/535097/version/2/file/baclofene-suivi-pharmacovigilance-2011.pdf>.
79. Weissenborn K1, Wilkens H, Hausmann E, Degen PH. Burst suppression EEG with baclofen overdose. *Clin Neurol Neurosurg*. 1991;93(1):77-80.
80. Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 2014 Jul-Aug;49(4):453-6. doi: 10.1093/alcalc/agu028.

ANNEXE

Les traitements médicamenteux en Alcoologie Comparaisons entre les molécules disponibles

Pr F. Paille

Comparaison des tailles de l'effet disponibles dans la littérature internationale sur les différents médicaments qui peuvent être prescrits en France pour modifier la consommation d'alcool des patients alcoolo-dépendants, réduction ou aide au maintien de l'abstinence.

Les tailles de l'effet sont considérées comme faibles aux environs de 0,2, modérées aux environs de 0,5 et fortes pour des valeurs égales ou supérieures à 0,8.

Méta-analyses portant sur les médicaments ayant une AMM dans la réduction de consommation d'alcool

| Molécule | Nb d'études | Nb de patients | Posologie | Action sur conso | Taille de l'effet | Conso patient |
|---------------------------------|-------------|----------------|-----------|------------------|--|-------------------------------------|
| Nalméfène Aubin, 2015 | 2 | 667 | 20 mg | TAC HDD | -0,36 -0,33 | Forte conso |
| Mann, 2016 | 5 | 689 | 20 mg | TAC HDD | -0,35 (95% CI:-0,51;-0,20) -0,33 (95% CI:-0,18;-0,48) | Forte conso -0,2 Toutes conso |
| Palpacuer, 2018 | 7 | | 20 mg | TAC HDD | -0,19 (95%CI:-0,29;-0,10) -0,22 (95%CI:-0,32;-0,12) | Toutes conso |
| Baclofène Rose, 2018 | 6 | | | HDD | -0,26 (95%CI:-0,68;0,15) | Toutes conso |

Note : la méta-analyse de Palpacuer a calculé une taille d'effet pour le baclofène (-1,00 - 95%CI : -1,80;-0,19 pour la consommation moyenne par jour ; 0,03 - 95% CI:-0,33;0,39 pour les 24 jours de forte consommation), mais elle n'a inclus qu'une étude, la première, qui n'a porté que sur 39 patients suivis pendant un mois (Addolorato, 2002). Ce calcul sur une seule étude a d'autant moins de sens que l'on dispose maintenant de 13 études contrôlées randomisées.

Méta-analyses portant sur les médicaments n'ayant pas d'AMM dans la réduction de consommation d'alcool

| Molécule | Nb d'études | Nb de patients | Effet sur conso | Taille de l'effet | Conso patient |
|--|-------------|----------------|---------------------------|--|---------------|
| Acamprosate Palpacuer, 2018 | 1 | | TAC HDD | -0,04 NA | Toutes conso |
| Naltrexone Palpacuer, 2018 | 5 | | TAC HDD | -0,11 (95% CI:-0,40;0,18) -0,03 (95% CI:-0,21;0,16) | Toutes conso |
| Topiramate Blodgett, 2014 Palpacuer, 2018 | 7 2 | 1125 | HDD TAC HDD | 0,41 (95%CI:0,21;0,6) -0,77 (95%CI:-1,12;-0,42) -0,59 (95%CI:-0,96;-0,22) | Toutes conso |

Méta-analyses portant sur les médicaments ayant une AMM dans l'aide au maintien de l'abstinence.
Comparaison acamprosate, naltrexone (Jonas, 2014 ; Maisel, 2012)

| Effet | Molécule | Taille de l'effet |
|--|-------------|-------------------|
| Reprise d'une consommation | Acamprosate | 0,36 |
| | Naltrexone | 0,12 |
| Retour à une forte consommation | Acamprosate | 0,07 |
| | Naltrexone | 0,19 |
| Craving | Acamprosate | 0,03 |
| | Naltrexone | 0,14 |

L'acamprosate serait plus efficace pour éviter la reprise du 1^{er} verre.

La naltrexone serait plus efficace pour éviter le retour à une forte consommation après reprise du 1^{er} verre. Elle est légèrement plus efficace sur le craving (taille d'effet très faible)

Méta-analyses portant sur le baclofène dans l'aide au maintien de l'abstinence (RTU)

| Molécule | Nb d'études | Nb de patients | Posologie | Action sur conso | Taille de l'effet | Conso patient |
|--|-------------|----------------|---------------|----------------------------|------------------------------|---------------|
| Baclofène Pierce, non publié | 8 | 852 | Toutes doses | Délai de reprise d'alcool | 0,42 (95% CI:0,19;0,64) | Toutes conso |
| | 6 | 439 | Faibles doses | | 0,57 (95%CI:0,3;0,84) | |
| | 3 | 508 | Fortes doses | | 0,11 (95%CI:-0,07;0,28) | |
| | 7 | 457 | Toutes doses | % jours abstinence | 0,21 (95% CI:-0,24;0,66) | Toutes conso |
| Rose, 2018 | 6 | | | Durée d'abstinence cumulée | 0,03 (95%CI :-0,10;0,15) | |
| | 11 | | | Craving | -0,13 (95%CI :-0,36;0,09) | |

Tableau synthétique de comparaison entre les différentes molécules disponibles

| Molécules | Mécanisme d'action | Action sur récompense | Action sur conso | Taille de l'effet |
|---|-------------------------------------|-----------------------|---|---|
| Acamprosate | Inhibiteur glutamatergique | R- | Eviter reprise 1 ^{er} verre | 0,36 |
| | | | Eviter forte conso | 0,07 |
| Naltrexone | Antagoniste m | R+ | Eviter reprise 1 ^{er} verre | 0,12 |
| | | | Eviter retour à forte conso | 0,19 |
| Disulfirame | Dissuasion Effet antabuse | | Eviter reprise du 1 ^{er} verre | 0,58 (toutes études) 0,7 (Etudes ouvertes) |
| Nalméfène | Antagoniste m Agoniste partiel k | R+/R- | Réduire conso | |
| | | | TAC HDD | 0,36 0,33 |
| Baclofène (RTU) * Rose ** Pierce | Agoniste GABA-B | R+/R- | Abstinence | 0,42 Délai de reprise d'alcool 0,03* - 0,21** % jours abstinence |

Données disulfirame : Skinner, 2014

Références de l'annexe

Aubin HJ, Reimer J, Nutt DJ, Bladström A, Torup L, François C, Chick J. Clinical relevance of as-needed treatment with nalmefene in alcohol-dependent patients. *Eur Addict Res.* 2015;21(3):160-8.

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1889-900.

Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction.* 2013 Feb;108(2):275-93.

Mann K, Torup L, Sørensen P, Gual A, Swift R, Walker B, van den Brink W. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and metaanalysis on its clinical efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Dec;26(12):1941-1949.

Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Bousageon R, Laviolle B, Naudet F. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction.* 2018 Feb;113(2):220-237.

Pierce M, Van den Brink W, Sutherland A, Beraha E, Morley K. Efficacy, tolerability and safety of LD and HD baclofen in the Treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. Présenté au congrès THS, Biarritz, 18/10/2017.

Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction.* 2018 Feb 26. doi: 10.1111/add.14191.

Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Feb 10;9(2):e87366.