UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2015 **N° 015**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Camille, Coacolo

Présentée et soutenue publiquement le 11 Mars 2015

Suivi des modalités de prescriptions dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) accordée au baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool.

Président : Pr. Alain Pineau, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes.

Membres du jury : Dr. Anne-Lise Ruellan, Praticien attaché au CRPV de Nantes ; Dr. Gwenaëlle Veyrac, Praticien hospitalier au CRPV de Nantes ; Dr. Colette Jouny, Pharmacien titulaire d'officine ; Dr. Alexandra Coulon, Pharmacien.

Remerciements

Mes remerciements au Dr. Anne-Lise Ruellan pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'accompagner dans ce projet. Un très grand merci pour votre aide, votre compréhension et vos conseils indispensables à la bonne réalisation de cet ouvrage.

Merci aux membres du jury, le Pr. Alain Pineau, le Dr. Anne-Lise Ruellan, le Dr. Veyrac, le Dr. Jouny et le Dr. Alexandra Coulon, qui ont accepté de participer à cette conclusion de mes études en pharmacie.

Egalement, je souhaite remercier les professionnels exerçant chez Sanofi, qui m'ont permis d'accomplir ce travail.

Enfin, je remercie très chaleureusement ma famille pour son soutien infaillible, mes amis pour ces belles années partagées et merci à toi pour ta patience et tes précieux conseils.

Sommaire

Sommaire 2
Introduction 11
Partie I : Le Système de pharmacovigilance en France 12
Présentation de la pharmacovigilance 12
Historique 12
Définitions 14
Champs d'application de la pharmacovigilance 17
Organisation de la pharmacovigilance 18
Au niveau international 18
Au niveau européen 19
Au niveau national 21
La législation française en termes de pharmacovigilance 22
Rôles et responsabilités des acteurs du système de pharmacovigilance en France 24
A l'échelon national : l'ANSM 24
A l'échelon régional : les CRPV 26
Les professionnels de santé 28
Les patients et associations de patients 28
Les entreprises du médicament 28
La déclaration d'un effet indésirable 30
Pourquoi déclarer ? 30
Comment déclarer ? 31
Le traitement des cas de pharmacovigilance 32
La méthode d'imputabilité française 33
Partie II : L'alcoolo-dépendance 37
L'alcool 37
Mode d'action de l'alcool 37
Conséquences d'une consommation abusive d'alcool sur la santé 39
Toxicité de l'alcool 42
La dépendance à l'alcool 46
Définitions 46
Les facteurs de risque 49

La prise en charge de l'alcoolo-dépendance 50
Une prise en charge globale 50
Les traitements pharmacologiques disponibles 53
Partie III : La place du Baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool 57
Profil pharmacologique du Baclofène 57
Propriétés physico-chimiques 57
Pharmacodynamie 57
Pharmacocinétique 58
Spécialités et indications du baclofène dans le cadre de son AMM 58
Tolérance 61
Profil toxicologique 63
Les recherches portant sur le baclofène dans la dépendance à l'alcool 67
Revue des études précliniques 67
Hypothèses mécanistiques 69
Revue des études cliniques 70
Exemples d'études en cours : Bacloville et Alpadir 75
L'utilisation hors-AMM du baclofène en France 77
Etat de la prescription du Baclofène 77
Addictovigilance et Toxicovigilance du baclofène 79
Suivi national de pharmacovigilance du baclofène 80
Projet CAMTEA : un exemple de minimisation des risques 84
Partie IV : Le baclofène, candidat pour une RTU 86
La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) 86
Définition 86
Processus de traitement d'un dossier de RTU 89
Quelles sont les RTU en cours ? 90
La RTU du baclofène dans la dépendance à l'alcool 91
Evaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans l'alcoolo-dépendance 92
Protocole de suivi des patients associés à la RTU du baclofène 93
La mise en place de la RTU du baclofène 97
Le lancement de la RTU du Baclofène : le 17 Mars 2014 99
Partie V : Les premiers résultats associés à la RTU du baclofène 100
Données du laboratoire Sanofi portant sur la RTU du baclofène 100

Adhésion des médecins et des patients à la RTU 100
Volumétrie des cas et données portant sur la prescription du baclofène associée à la RTU 102
Discussion et Perspectives 110
Quel accueil pour la RTU du baclofène ?..... 110
Premiers constats après quelques mois d'application de la RTU du baclofène..... 111
Quelles perspectives pour la RTU du baclofène ?..... 115
Conclusion 118
Bibliographie 120
Annexes 128

Tables des illustrations

Schéma 1 : Organisation de la pharmacovigilance en France (original (2)) 21

Schéma 2 : Circuit des notifications de pharmacovigilance en France 29

Figure 1 : Grille de détermination du score chronologique *(R+: positive, l'événement récidive. R0: réadministration non faite ou non interprétable. R-: négative, l'événement ne récidive pas)* (15) 34

Figure 2 : Grille de détermination du score sémiologique *(L+: test de labo positif, L0: test non disponible, L-: test négatif)*(15) 35

Figure 3 : Grille de détermination du score intrinsèque (15) 35

Figure 4 : Structure chimique de l'éthanol 37

Tableau 1 : Fractions attribuables à l'alcool et nombre de décès suivant la pathologie et le sexe en 2009 (les chiffres négatifs correspondent aux situations dans lesquelles la consommation d'alcool évite des décès) (16) (original (24)) 41

Schéma 3 : La consommation d'alcool et les conséquences pour la santé (original (20)) 42

Tableau 2 : Niveaux de symptômes du syndrome de sevrage alcoolique (26) 43

Schéma 4 : Approche bio-psycho-sociale (original (30)) 46

Figure 5 : Principales structures cérébrales et neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance *(ATV : Aire Tegmentale Ventrale)* (32) 47

Tableau 3 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance 53

Figure 6 : Structures chimiques du baclofène (a) et du GABA (b) 57

Figure 7 : Nombre de patients démarrant un traitement de baclofène en fonction du motif de consommation entre 2007 et 2012 (102) 78

Tableau 4 : Liste des EI notifiés en 2012 et commentaires du CTPV d'Avril 2013 82

Figure 8 : Précautions d'emploi adoptées au sein du dispositif CAMTEA pour l'usage du baclofène pour les patients atteints de cirrhose hépatique (109) 85

Figure 9 : Chronologie de l'ATU et de la RTU en France 87

Tableau 5 : Synthèse des caractéristiques communes et divergentes des ATU, Essai clinique et RTU en France 88

Figure 10 : Processus de traitement d'un dossier de RTU (original (110)) 89

Schéma 5 : Etapes clés de l'instruction de la RTU du baclofène réalisée par l'ANSM 91

Figure 11 : Stratégie d'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence après un sevrage alcoolique (100)..... 94

Figure 12 : Stratégie d'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence après un sevrage alcoolique (100)..... 94

Schéma 6 : Circuit des notifications de pharmacovigilance concernant le baclofène en France depuis le 17 Mars 2014..... 98

Figure 13 : Evolution du nombre de médecins et de patients enregistrés sur le portail de la RTU du baclofène au cours des quatre premiers mois (Mars à Juillet 2014) après son lancement en France. 100

Figure 14 : Répartition des patients enregistrés sur le portail de la RTU selon leur situation au 17 Juillet 2014. 101

Tableau 6 : Répartition des cas baclofène enregistrés par Sanofi avant et après le lancement de la RTU, suivant leur critère de gravité et leur source de déclaration dans le cadre de la RTU et en dehors..... 103

Figure 15 : Répartition des cas de pharmacovigilance enregistrés par Sanofi pour le baclofène sur les quatre premiers mois de la RTU (Mars à Juillet 2014). 104

Tableau 7 : EI notifiés dans le cadre de la RTU associés aux critères de gravité..... 105

Tableau 8 : Nombre de cas déclarés hors-RTU et sous-RTU selon la première indication du baclofène, du 17 Mars 2014 au 17 Juillet 2014 106

Figure 16 : Répartition des cas enregistrés sous RTU en fonction de la qualité des données renseignées sur les posologies et nombre de patients en fonction des posologies prescrites 108

Abréviations

ABM : Agence de BioMédecine

ACS : Alcohol Craving Scale

AD : Abstinence Day

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

ATCD : Antécédents

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

AUC : Area Under Curve

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AWS : Alcohol Withdrawal Syndrom

BHE : Barrière Hémato-encéphalique

BNPV : Base de données Nationale de PharmacoVigilance

CAMTEA : Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie

CAPTV : Centres AntiPoison et de ToxicoVigilance

CCAA : Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CCTV : Comité de Coordination de ToxicoVigilance

CEIP-A : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIOMS : Council of International Organizations of Medical Sciences

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CIWA : Clinical Institute Withdrawal Assessment

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNPV : Commission Nationale de PharmacoVigilance

CRI : Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité

CRMR : Centres de Référence sur les Maladies Rares

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

CSPs : Comité des Spécialités Pharmaceutiques

CTPV : Comité Technique de PharmacoVigilance

DGS : Direction Générale de la Santé

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

EEG : ElectroEncéphaloGramme

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EI : Effet Indésirable

EIG : Effet Indésirable Grave

ELSA : Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie

EMA : European Medicine Agency

EvI : Evènements Indésirables

FDA : Food and Drug Administration

FFA : Fédération Française d'Addictologie

GABA : Gamma AminoButyric Acid

GGT : Gamma-Glutamyl Transférases

GHB : GammaHydroxyButyrate

GVP : Good pharmacoVigilance Practices

HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HDD : Heavy Drinking Day

ICH : International Conference on Harmonisation

ICSR : Individual Case Safety Report

IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

Inca : Institut national du cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

LCR : Liquide CéphaloRachidien

LDH : Lactates DésHydrogénases

MDS : Médicament Dérivé du Sang

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

MSSO : Maintenance and Support Services Organization

NMDA : N-Méthyl D-Aspartate

OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PASS : Post Authorization Safety Study

PBRER : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report

PGR : Plan de Gestion des Risques

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RESAB : RESeau Addictions Baclofène

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SAF : Syndrome d'Alcoolisation Fœtale

SFA : Société Française d'Alcoologie

SICAP : Système d'Information des Centres AntiPoison

SNC : Système Nerveux Central

SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

SP : Sardinian alcohol Preferring rat

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

Uncam : Union nationale des caisses d'assurance maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament apporte un cadre de prescription aux professionnels de santé et assure aux patients une sécurité d'emploi du médicament dans l'utilisation autorisée. Le réseau de vigilances permet d'actualiser les données sur l'usage d'un produit de santé afin de garantir sa sécurité d'emploi. Ainsi, le système de pharmacovigilance permet le recueil d'informations sur l'utilisation des médicaments au quotidien, pour l'évaluation continue de leur rapport bénéfice/risque. Les professionnels de santé doivent contribuer à ce système de collecte des données, afin d'améliorer l'offre de soins aux patients.

Le système de pharmacovigilance évolue en conséquence des drames sanitaires mettant en cause les effets secondaires des médicaments. En 2011, l'ANSM a décidé de créer la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour répondre au problème de santé publique causé par l'augmentation du nombre de prescriptions hors-AMM en France. La RTU d'un médicament est une dérogation à son AMM, pour permettre sa prescription dans une nouvelle indication, pour laquelle les données disponibles permettent à l'ANSM de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Le baclofène, un relaxant musculaire autorisé depuis 50 ans en France, se révèle être un candidat intéressant pour une RTU. Depuis 2006, cet agoniste GABAergique est utilisé chez des patients alcoolo-dépendants pour aider au sevrage alcoolique et à l'abstinence. Les connaissances scientifiques et les données d'utilisation actuellement disponibles sont en faveur d'une efficacité du baclofène à rendre certains patients, initialement dépendants, indifférents à l'alcool.

La RTU du baclofène dans la dépendance à l'alcool a pour objectif de rendre accessible le baclofène pour les patients, dans un cadre de prescription établit et permet d'enrichir les connaissances sur l'efficacité et la tolérance du baclofène dans cette indication. L'application de cette première RTU en France permet de discuter du respect des modalités de prescription et du recueil des données par les professionnels de santé. La discussion de son évolution a pour but d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients.

Partie I : Le Système de pharmacovigilance en France

Présentation de la pharmacovigilance

Historique

Au début du XXème siècle, plusieurs drames sanitaires ayant mis en cause les effets indésirables (EI) des médicaments ont permis de souligner la nécessité de mettre en place un système de surveillance des médicaments, qui donnera naissance à la pharmacovigilance dans les années 60. Le plus tristement célèbre est le drame de la thalidomide. Cet hypnotique utilisé chez la femme enceinte depuis 1956, s'est révélé être la cause de milliers de cas de phocomélies chez leurs nouveau-nés. La thalidomide est alors retirée du marché en 1960 et en conséquence les premières structures de pharmacovigilance se mettent en place (1).

En 1961, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) initie le Programme international de surveillance des médicaments et met en place, en 1967, un système de détection des EI. Sur les recommandations de l'OMS, la France crée, en 1973, les premiers centres de pharmacovigilance implantés au sein des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Les ordres des médecins et des pharmaciens ainsi que le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) vont en parallèle créer le Centre National de PharmacoVigilance (CNPV). Puis, une Commission Technique de Pharmacovigilance, en charge de proposer des mesures pour améliorer la sécurité d'emploi des médicaments, voit le jour en tant que première instance nationale avec l'arrêté du 2 décembre 1976 (2).

Ainsi, les structures de pharmacovigilance vont progressivement obtenir un statut juridique avec le décret du 30 juillet 1982, qui définit l'organisation de la Pharmacovigilance en 28 centres situés dans les CHU. Le décret du 24 Mai 1984 mentionne l'émergence des 31 Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) ainsi qu'un Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) en lien avec le CNPV, qui se substitue à la Commission Technique. La déclaration de tout effet indésirable grave (EIG) et/ou inattendu des médicaments par les médecins, sages-femmes, dentistes devient une obligation légale (2).

En 1995, la pharmacovigilance s'organise au niveau européen avec la création de l'agence européenne des médicaments l'EMEA, qui deviendra l'European Medicines Agency (EMA) en 2010 et celle du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSPs).

En France, le décret du 13 Mars 1995 étend l'obligation de déclaration des EI aux pharmaciens et décrit un dispositif spécifique pour les Médicaments Dérivés du Sang (MDS). Les bonnes pratiques de pharmacovigilance sont instaurées avec l'arrêté du 28 avril 2005 (3).

Le champ de la pharmacovigilance européenne est élargi avec la directive 2010/84/UE du 15 Décembre 2010. Elle définit les rôles et les responsabilités des différents acteurs (EMA, entreprises pharmaceutiques, professionnels de santé et patients), standardise l'évaluation et la gestion du risque selon le principe du rapport bénéfice/risque et renforce la transparence et la communication. Le décret du 10 Juin 2011 accorde le droit aux patients et associations de patients de déclarer un EI suspecté d'être lié à un produit de santé (3).

Récemment, un second médicament a bousculé la pharmacovigilance française. Le Mediator® (benfluorex) a été commercialisé en France de 1976 à 2009. Indiqué dans le traitement du diabète de type 2, il a également été prescrit en dehors du cadre attribué à son AMM pour la perte de poids. En 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) estime que deux millions de personnes ont été traités par ce médicament et une étude épidémiologique de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) indique que le Mediator® a causé entre 1000 et 2000 décès, associés à plusieurs dizaines de milliers de cas de valvulopathies dans un contexte de facteurs de risque associés (4).

En conséquence, une réforme du système de pharmacovigilance est initiée, en 2011, pour renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé avec la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011. La gouvernance des médicaments revient à l'ANSM qui remplace l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), avec de nouvelles missions attribuées et un pouvoir de police sanitaire élargi. Suite à "l'affaire Médiator®", l'ANSM met en place la RTU pour pallier à l'absence de réglementation des prescriptions hors-AMM médicalement justifiées.

Définitions

La pharmacovigilance correspond à la phase IV du développement d'un médicament. Elle a pour objectif principal de surveiller l'usage du médicament une fois mis sur le marché. Un système de pharmacovigilance est nécessaire suite à l'obtention d'une AMM, compte tenu des résultats non exhaustifs des essais cliniques réalisés dans une population restreinte. En effet, ces études ne peuvent pas prendre en compte tous les facteurs individuels et environnementaux présents dans la population définitive (comorbidités, polymédication...). Les essais cliniques sont adaptés à la mise en évidence de l'efficacité du médicament. L'évaluation du risque associé est effectuée sur un faible nombre de patients, visant à mettre en évidence les EI les plus fréquents. Tandis que la pharmacovigilance a pour objectif l'évaluation du risque associé à la prise d'un médicament sur une plus grande échelle de patients, permettant ainsi de mettre en évidence de nouveaux signaux, et ce durant toute la durée de commercialisation du médicament. Un signal de pharmacovigilance correspond à une nouvelle association potentiellement causale, ou un nouvel aspect d'une association connue, entre un médicament et un EI.

L'article L. 5121-22 du Code de la Santé Publique (CSP) indique que "la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP" (3). Autrement dit, la pharmacovigilance correspond à un ensemble de techniques de surveillance des médicaments dans le but de prévenir, identifier et évaluer le risque, potentiel ou avéré, d'EI résultant de l'utilisation des médicaments mis sur le marché.

La pharmacovigilance est l'observation d'une utilisation à plus large échelle d'un médicament permettant d'apprécier son profil de sécurité et de réévaluer en continu son rapport bénéfice/risque. Ce dernier est un rapport théorique entre le bénéfice thérapeutique et le risque potentiel d'EI d'un produit de santé. La pharmacovigilance peut avoir comme conséquence la modification de cette balance bénéfice/risque, de laquelle dépend par exemple le maintien de l'AMM d'un médicament (5).

Une réévaluation de la balance bénéfice/risque du Prazinil® 50mg (carpipramine) en mai 2013, a conduit au retrait de son AMM dans la schizophrénie en septembre 2014, compte

tenu du risque de toxicité cardiovasculaire (6). Dans ce contexte, l'évaluation de la commission nationale se base sur les données des essais cliniques, de la littérature et des déclarations de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance comporte :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des EI par les professionnels de santé, les patients, les associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 CRPV.
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques.
- La mise en place d'enquêtes, notamment de pharmacoépidémiologie, ou d'études pour analyser les risques liés à la sécurité d'emploi des médicaments.
- La participation à la mise en place et au suivi des Plans de Gestion des Risques (PGR).
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

En 1972, l'OMS définit un EI comme "une réaction nocive et non voulue d'un médicament ou d'un produit de santé, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique" (7). En pharmacovigilance, la déclaration d'un EI comprend désormais le signalement d'une réaction nocive résultant d'un surdosage, d'un mésusage, d'un abus, d'une erreur médicamenteuse et celles liées à une exposition professionnelle selon les dernières recommandations (cf. décret du 8/11/2012) (2).

Les différents contextes de survenu d'un EI lié à un usage inhabituel d'un médicament ou à une situation particulière, sont les suivants :

- Le mésusage correspond à une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit de santé non conforme aux termes de l'AMM, aux données de référence ou aux recommandations des bonnes pratiques, exposant un patient à un risque avéré ou potentiel.
- L'abus est associé à l'usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicament ou de produit de santé accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.
- Le surdosage correspond à l'administration d'une quantité, unique ou cumulée, de médicament ou de produit de santé, supérieure à la dose maximale recommandée dans le Résumé Caractéristiques du Produit (RCP).
- Le syndrome de sevrage est associé à l'apparition de symptômes variables consécutifs à l'arrêt d'une substance psychoactive chez un individu dépendant.
- La pharmacodépendance se définit par un état psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue qui se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui engagent toujours fortement l'usager à prendre la drogue de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets physiques ou quelquefois d'éviter le malaise de privation (7).
- L'erreur médicamenteuse est une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé.
- L'exposition professionnelle.
- L'inefficacité thérapeutique.
- L'interaction médicamenteuse correspond à la modification de l'effet d'un médicament par l'administration d'un second médicament *via* une interaction d'ordre pharmacocinétique, pharmacodynamique ou physico-chimique.
- L'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.
- Les produits faisant l'objet d'un défaut de qualité.

Les EI se définissent par leur nature, leur fréquence, leur mécanisme de survenue, leur prévisibilité et leur gravité. Un EI est considéré comme grave en cas : d'hospitalisation ou de prolongation d'une hospitalisation ; de mise en jeu du pronostic vital ; d'invalidité ou d'incapacité importante ou durable ; d'anomalie ou de malformation congénitale ; de décès ou tout autre EI jugé comme tel par un professionnel de santé. Un EI est inattendu si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le RCP du produit suspecté.

Un exemple dramatique d'EI tardif, qui légitime la mise en place d'un système de pharmacovigilance robuste, est celui du Distilbène (diéthylstilbestrol). A partir de 1948, ce médicament a été administré chez des femmes enceintes, prétendant traiter des menaces d'avortement spontané. Progressivement, son efficacité a été remise en question et des cas de cancers du vagin ainsi que des anomalies utérines chez des jeunes filles dont les mères avaient été traitées par le Distilbène ont été mises en évidence. Le médicament a été ainsi retiré du marché en 1977.

Champs d'application de la pharmacovigilance

En France, la pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5121-1 du CSP, lors d'une utilisation conforme et non conforme. Il s'agit des produits dispensés dans une pharmacie tels que : les spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une AMM, d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou d'une RTU ; les matières premières à usage pharmaceutique ; les médicaments homéopathiques ; les allergènes ; les MDS (non labiles) ; les préparations magistrales, hospitalières et officinales ; les produits officinaux divisés, générateurs, trousses et précurseurs. La pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques est soumise à un autre dispositif (6).

En complément de la pharmacovigilance, l'ANSM coordonne sept autres vigilances, toutes définies dans le CSP :

- La pharmacodépendance ou addictovigilance pour les substances psychoactives dont les stupéfiants et les psychotropes.
- L'hémovigilance pour l'ensemble de la chaîne transfusionnelle de produits sanguins labiles, du prélèvement du donneur au suivi post-transfusionnel du receveur.
- La matériovigilance pour les dispositifs médicaux et les produits thérapeutiques annexes.
- La réactovigilance pour les dispositifs de diagnostic *in vitro.*
- La biovigilance pour l'ensemble de la chaîne de greffe d'organes, de tissus, de cellules d'origine humaine excepté le sang et les gamètes, du prélèvement du donneur au suivi post-greffe du receveur et pour les produits thérapeutiques annexes.
- La cosmétovigilance pour les produits cosmétiques.
- La vigilance des produits de tatouages.

Organisation de la pharmacovigilance

Au niveau international

A l'échelle internationale, la pharmacovigilance s'organise autour des instances nationales et communautaires. Deux principaux acteurs étant la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis d'Amérique et l'EMA, en Europe. Des organismes internationaux aident à la communication et la collaboration entre les différentes autorités compétentes.

L'OMS est l'autorité directrice et coordinatrice des travaux internationaux dans le domaine de la santé au sein des Nations Unies (7). L'OMS est chargée de diriger l'action sanitaire mondiale, de définir les programmes de recherche en santé, de fixer des normes et des critères, de présenter des options politiques fondées sur des données probantes, de fournir un soutien technique aux pays et de suivre et d'apprécier les tendances en matière de santé publique. Située à Uppsala en Suède, il existe une base de données internationale des cas d'EI, alimentée par chaque état participant au réseau (Vigilyze).

En 1990, les industriels et les autorités de santé ont créé l'International Conference on Harmonisation (ICH) pour l'harmonisation des exigences en termes d'enregistrement des médicaments à usage humain. Elle apporte une discussion entre les autorités et les industriels pour optimiser la mise sur le marché de nouveaux produits avec la mise à jour de guidelines harmonisées entre les USA, l'Europe et le Japon. Les sujets sont classés en quatre catégories : Sécurité (S), Efficacité (E), Qualité (Q), Multidisciplinaire (M). Par exemple, les guidelines de sécurité S1 concernent les études de cancérogénicité (8).

Le Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) est une organisation non gouvernementale à but non lucratif, établie en 1949 pour faciliter et promouvoir les activités biomédicales, au service de la communauté internationale (10). Le conseil initie et coordonne des projets à long terme notamment avec des groupes de travail sur la sécurité d'emploi des médicaments aboutissant à des recommandations (CIOMS I à VIII) telles que la CIOMS I qui correspond à la fiche de notification des EI (annexe 1).

Dans le but d'une harmonisation internationale des termes de pharmacovigilance, le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) a été développé pour coder notamment pour les EI des médicaments. Le codage MedDRA est utilisé à toutes les phases de développement du médicament et la mise à jour de sa terminologie est assurée par l'organisme MSSO (Maintenance and Support Services Organization).

Les industries pharmaceutiques sont représentées à l'international par l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA).

Au niveau européen

A l'échelle européenne, les acteurs de la pharmacovigilance sont définis par la Commission Européenne à Bruxelles, l'EMA à Londres et les autorités sanitaires des Etats Membres. L'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire avec (2) (5) (6) :

- un réseau de systèmes nationaux pour le recueil et la validation décentralisés au niveau de chaque état membre,

- le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) pour les avis et les décisions centralisés au niveau européen,
- le Comité d'Evaluation du Risque en Pharmacovigilance (PRAC) qui fournit l'évaluation scientifique et les recommandations au CHMP. Les missions du PRAC concernent la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments à usage humain dans un contexte thérapeutique : PGR, mesures de minimisation du risque pré- et post-AMM, rapports actualisés de pharmacovigilance (PBRER), liste des médicaments sous surveillance, détection et analyse des signaux, recommandation sur la communication en matière de risque, arbitrage européen et l'évaluation des études de sécurité post-autorisation (PASS) ainsi que l'audit des systèmes de pharmacovigilance.
- Eudravigilance, appartenant à l'EMA, constitue la base de données européenne de pharmacovigilance qui permet le partage des EI collectés *via* la notification directe des cas par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes. Cette base de données commune optimise le traitement et la transmission électronique des observations individuelles.

La Commission Européenne prend les décisions concernant les AMM et la sécurité d'emploi des médicaments enregistrés selon la procédure centralisée, à partir des avis des comités de l'EMA. Elle est également responsable de la publication des textes réglementaires européens (règlements et directives). Les textes en vigueur concernant la pharmacovigilance sont la directive européenne 2010/84/UE du 15 décembre 2010, le règlement européen n°1235/2010 du 15 décembre 2010 et les bonnes pratiques de pharmacovigilance (GVP) pour faciliter la réalisation des activités de pharmacovigilance. Décidée en 2010, cette nouvelle législation permet de renforcer et de rationaliser la gestion de la sécurité d'emploi des médicaments en Europe (9).

L'objectif principal de ce système européen est d'améliorer la communication et la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes, permettant ainsi une réponse rapide et commune pour la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments.

Les industries pharmaceutiques sont représentées en Europe par l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

Au niveau national

La pharmacovigilance nécessite la mise en place de structures en charge de l'évaluation et du maintien de la sécurité sanitaire et de la santé publique au niveau national. Le cadre réglementaire et l'organisation de la pharmacovigilance en France permet la gestion du recueil, du suivi, de l'évaluation des EI, des mesures potentiellement prises et de l'échange des informations. En France, les acteurs du système de pharmacovigilance sont les patients et associations de patients, les professionnels de santé, les laboratoires pharmaceutiques, les CRPV et l'ANSM (schéma 1).

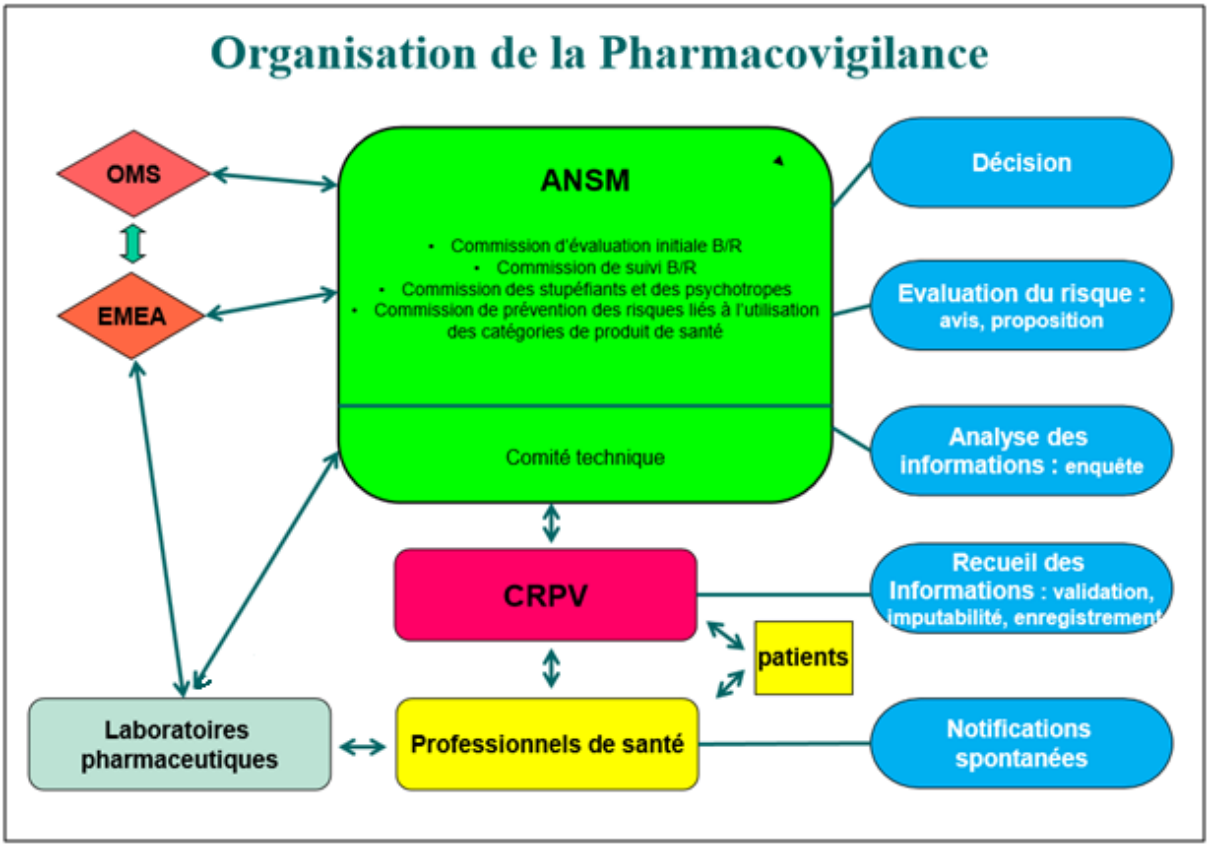


Schéma 1 : Organisation de la pharmacovigilance en France (original (2))

Egalement, il existe une coordination nationale des vigilances pour améliorer la communication entre les différents systèmes de surveillance des produits sanitaires. Elle implique l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), l'Agence de la Biomédecine (ABM), la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Haute Autorité de Santé (HAS) (6).

Pour les industriels en France, le Leem, créé en 2002 en remplacement du SNIP, regroupe certains laboratoires pharmaceutiques et adhère à l'EFPIA et à l'IFPMA.

La législation française en termes de pharmacovigilance

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé s'applique en France depuis 2012 et est rectifiée par la loi du 8 Août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 (3). Cette nouvelle législation a pour objectifs de simplifier la notification ; de générer des alertes ; de mieux définir les rôles et les responsabilités des principaux acteurs ; de développer une approche bénéfice/risque et de renforcer la transparence et la communication. Elle précise notamment (2) :

- ✓ la définition d'un EI élargie à toutes les réactions nocives dans un contexte de mésusage, d'abus, de surdosage, d'erreurs médicamenteuses et d'exposition professionnelle,
- ✓ la détection des signaux améliorée avec une base de données commune, Eudravigilance et la notification d'EI par les patients et associations de patient, encouragée par les systèmes de vigilance,
- ✓ la création d'une liste de "médicaments sous surveillance renforcée" (ex : nouvelles substances actives, nouveaux biologiques) et d'un symbole spécifique inclus dans le RCP et la notice (▼),
- ✓ le renforcement de la gestion, de la validation et du suivi des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation,
- ✓ le renforcement de la communication à destination des professionnels de santé et du public avec la mise en place d'un portail internet européen où seront publiés les rapports d'évaluation de l'AMM, les RCP et les notices des médicaments, la synthèse des PGR, la liste des "médicaments sous surveillance renforcée" et une information sur les modalités de déclaration. Pour l'ANSM, comme pour l'EMA, l'accent est mis sur la communication et la transparence avec la publication des ordres du jour des commissions et des comités techniques ; des comptes rendus des commissions ; des

déclarations d'intérêt des personnels et experts de l'ANSM et de la liste des produits dont l'AMM a été refusée, retirée ou suspendue.

- ✓ la mise en place d'une procédure d'évaluation d'urgence à l'échelle européenne pour obtenir des mesures de sécurité communes,
- ✓ le renforcement des obligations en matière de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques avec l'obligation de mise en place du PGR et de la RTU. La RTU est une particularité française mais le PGR est décrit dans la réglementation européenne depuis 2005, comme un ensemble d'activités de pharmacovigilance qui permet de mieux caractériser et quantifier les risques d'un médicament.

La loi française s'applique en parallèle du règlement européen n° 1235/2010 du 15 décembre 2010 et de la directive européenne 2010/84/UE du 15 décembre 2010, transposée dans le décret n° 2012-2014 1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à une AMM et à la pharmacovigilance.

Rôles et responsabilités des acteurs du système de pharmacovigilance en France

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 introduit l'ANSM et définit ses missions dans l'article L. 5121-23 du CSP ; reprend les obligations des laboratoires pharmaceutiques dans l'article L. 5121-24 et l'article L. 5121-25 précise les responsabilités des professionnels de santé en termes de pharmacovigilance (3).

A l'échelon national : l'ANSM

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du Ministère de la Santé. L'agence s'est substituée le 1er mai 2012 à l'AFSSAPS dont elle a hérité les droits et les obligations avec des responsabilités et des missions nouvelles. Le rôle de l'agence nationale est de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'homme tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic *in vitro*, produits cosmétiques, produits de tatouage, produits biocides…) (6). Son rôle se résume en cinq actions : Autoriser, Surveiller, Contrôler, Inspecter sur site et Informer (5). Plus précisément, les missions de l'ANSM sont (2) :

- d'assurer la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance (un rapport d'évaluation est transmis tous les deux ans à la commission européenne),
- de surveiller et contrôler les laboratoires et conduire des inspections sur site,
- de délivrer les AMM après évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament,
- d'évaluer et d'assurer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé. Dans ce cadre, elle doit :
    - évaluer la mise à jour du système de gestion des risques.
    - surveiller les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les PGR.
    - enregistrer et surveiller les informations consignées dans Eudravigilance.
    - diriger des enquêtes et des travaux de pharmacovigilance.
- informer sur les bénéfices et les risques des produits (ex : bulletin des vigilances),

- contrôler la publicité auprès du public et des professionnels de santé,

L'ANSM travaille avec une expertise interne et parfois externe qui s'organise en :

- commissions consultatives
    - **la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé** (14 membres), consultée dans le cadre d'une demande de recherche biomédicale avec un enjeu particulier pour la santé publique, d'une demande d'ATU, de RTU et d'AMM ainsi que pour l'élaboration de certains PGR accompagnant une demande d'AMM pour les médicaments non psychoactifs,
    - **la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé** (14 membres), consultée dans le contexte d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, d'une modification du RCP, des conditions de prescription et de délivrance, d'une analyse des informations issues de la surveillance des produits sur le marché, d'un arrêt de commercialisation et d'une mise à jour de certains PGR pour les médicaments autorisés, hors psychoactifs,
    - **la commission des stupéfiants et des psychotropes** (14 membres), chargée de l'évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de toute substance, de l'évaluation pour le classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance, la réévaluation du rapport bénéfice/risque et la mise en place ou à la modification des PGR des médicaments psychoactifs,
    - **la commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé** (16 membres), chargée d'émettre des recommandations en vue de l'élaboration de mesures de prévention et de minimisation des risques liés à l'utilisation d'un produit (ex : rendre un avis sur l'impact de nouvelles technologies sur des produits de santé, d'émettre des recommandations concernant la publicité de produits de santé sensibles…),
- groupes de travail d'expertise pérennes,
- comités scientifiques spécialisés temporaires,

- consultation ponctuelle d'experts,
- comités techniques assurant l'interface avec les réseaux de terrain ou les parties prenantes tel que le CTPV (32 membres : 1 responsable pour chacun des 31 CRPV et le représentant de la direction de la surveillance de l'ANSM) qui a pour mission de donner un avis sur les risques des médicaments et produits concernés par la pharmacovigilance. Il propose des enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux au directeur général de l'ANSM, qu'il coordonne et évalue. Il assure une veille bibliographique ainsi qu'une détection, une évaluation et un suivi des signaux de pharmacovigilance issus des notifications aux CRPV. Enfin, il donne un avis sur les mesures à prendre pour prévenir et réduire les risques liés à l'utilisation de ces médicaments et produits (modification du RCP, de la notice ou des conditions de prescription et de délivrance ; passage d'un dossier à la commission de suivi du rapport bénéfice/risque ; demande de communication auprès des professionnels de santé et des patients...).

L'ANSM peut délivrer, modifier et retirer une AMM et prendre les mesures nécessaires, sur la base d'une expertise, afin de s'assurer de la sécurité d'emploi des produits sous sa compétence. En parallèle, elle participe à l'élaboration des bonnes pratiques, des plans nationaux (Alzheimer, Cancer...) et collabore avec les acteurs nationaux, européens et internationaux. Sur le territoire national, l'ANSM s'appuie sur son réseau de pharmacovigilance constitué des 31 CRPV.

A l'échelon régional : les CRPV

Au niveau régional, les 31 CRPV, répartis sur toute la France, ont un rôle d'évaluation, d'expertise, d'information, de conseil et d'enquête.

Ils sont chargés du recueil, de l'évaluation et de la transmission des informations issues des notifications spontanées. Cela consiste à réceptionner les appels des déclarants ; rechercher les informations complémentaires pour documenter les déclarations ; aider à la décision diagnostique et thérapeutique pour la validation du cas ; évaluer l'imputabilité au cas par cas

en se basant sur la méthode du Pr. Begaud (10) ; enregistrer les données dans la Base de données Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) et mettre en alerte, le cas échéant, le réseau des CRPV.

Ils sont tenus d'encourager la déclaration sur leur territoire et notamment celle des patients ainsi que de simplifier les modalités de déclaration (ex : fiche CERFA, Annexe 2) (2) .

Les déclarations remontent jusqu'à l'ANSM *via* les CRPV, c'est l'alerte ascendante. Il existe également une alerte descendante, en provenance de l'agence nationale et avec une répercussion régionale et locale permettant la surveillance de certains signaux.

En effet, les CRPV sont encouragés à conduire ou collaborer à des études de pharmacoépidémiologie ou à des travaux de recherche spécifiques. Egalement, ils sont sollicités pour conduire des évaluations ou des suivis d'AMM dans le cadre de procédures nationales et européennes ; d'évaluer le résultat des mesures prises et de développer des domaines d'expertises dans des secteurs d'activités tels que la cancérologie ou la pédiatrie.

Le CRPV intervient à la fois au niveau local au sein de l'établissement où il est implanté, au niveau régional sur son territoire d'intervention, en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé (ARS), les différents établissements de santé et professionnels de santé concernés et enfin au niveau national et européen sous la coordination de l'ANSM. De plus, d'autres acteurs régionaux peuvent travailler en collaboration avec les CRPV comme : les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), d'Addictovigilance et de Toxicovigilance (11).

Le méprobamate est un exemple de suivi des cas déclarés de pharmacovigilance et de toxicovigilance. Après la prise de mesures de minimisation du risque telles que la diminution du nombre de comprimés par boîtes, évaluées comme insuffisantes, le méprobamate a été retiré du marché en 2012 suite à des problèmes de surdosage et de mésusage, remontées *via* le réseau des vigilances (6) .

Les professionnels de santé

La pharmacovigilance repose sur l'implication des professionnels de santé, de par leur participation essentielle au système de déclaration des EI et leur responsabilité au sein des réseaux de vigilances. Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout EI, dont ils ont connaissance, suspecté d'être lié à un médicament, au CRPV dont ils dépendent.

Les autres professionnels de santé ayant observé un EI susceptible d'être lié à un médicament peuvent également en faire la déclaration auprès du CRPV correspondant. Les professionnels doivent se tenir informés et coopérer avec les structures de pharmacovigilance (12).

Le fait pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes ou les pharmaciens de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un EIG suspecté d'être dû à un médicament ou un produit au sens du 2° de l'article R. 5121-152 dont ils ont eu connaissance est désormais puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe (1500 à 3000 euros).

Les patients et associations de patients

Depuis le 10 Juin 2011, les patients et associations de patients agrées ont le droit de déclarer un EI suspecté d'être lié à un produit de santé. La notification par les patients est encouragée et leur rôle au sein du système de vigilance est de plus en plus important, avec la mise à disposition d'une fiche de déclaration spécifique certifiée (6).

Les entreprises du médicament

Le titulaire de l'AMM doit mettre en place un système de pharmacovigilance garantissant la surveillance de ses médicaments commercialisés. Il doit mettre à disposition des autorités

un dossier permanent descriptif de son système de pharmacovigilance. Les entreprises du médicament travaillent avec l'ANSM dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance relatives aux médicaments ou produits qu'ils exploitent. Sont également concernés les établissements pharmaceutiques des établissements publics de santé pour leur activité de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale (6).

Les activités de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques concernent la gestion des cas de pharmacovigilance avec la préparation des rapports périodiques ; une veille de la littérature et du numérique ; une veille réglementaire pour assurer la conformité du système de pharmacovigilance avec la réglementation européenne ; la surveillance continue de leurs produits avec une gestion du risque et des alertes et la communication sur la sécurité d'emploi de leurs produits.

Les industriels sont tenus de recueillir, traiter et enregistrer les EI susceptibles d'être liés à leurs produits, qui leurs sont déclarés. Chaque cas recueillis correspond à un Individual Case Safety Report (ICSR). Les sources des cas de pharmacovigilance sont les déclarants, les autorités de santé, la littérature et les médias. Les laboratoires doivent soumettre dans l'immédiat ou de façon périodique leurs cas de pharmacovigilance aux autorités. Jusque-là, les titulaires d'AMM déclaraient à l'ANSM et maintenant, ils soumettent directement leurs cas de pharmacovigilance par voie électronique, nommée E2B, à l'EMA par le système Eudravigilance. Les EIG doivent être envoyés en 15 jours (7 jours pour les décès et 24 heures pour les MDS) et les EI non graves en 90 jours. Des rapports actualisés de pharmacovigilance (PBRER) contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance d'une substance sont soumis périodiquement par le laboratoire (12).

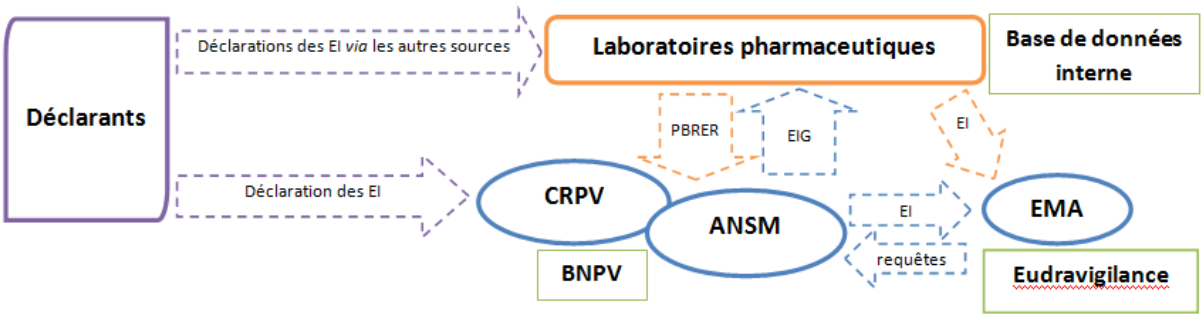


Schéma 2 : Circuit des notifications de pharmacovigilance en France

La déclaration d'un effet indésirable

Pourquoi déclarer ?

La déclaration immédiate, ou notification spontanée, d'un EI permet de constituer des cas de pharmacovigilance regroupant les informations nécessaires à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un médicament donné. Les cas de pharmacovigilance sont la base essentielle de toutes les activités de pharmacovigilance (rapports périodiques, détection de signal...). La déclaration peut déclencher ou contribuer à une analyse de risque sur la sécurité d'emploi d'un médicament. La qualité des informations recueillies est donc essentielle. Le système de déclaration spontanée est une méthode aujourd'hui irremplaçable.

La notification spontanée permet d'obtenir le suivi de tous les médicaments, sur une durée indéterminée, dans les conditions normales d'utilisation et à faible coût. Les limites du système de déclaration sont la sous-notification, l'hétérogénéité des données, l'évaluation de la causalité et parfois le manque de puissance pour la prise de décision.

L'étude des cas de pharmacovigilance permet d'identifier de nouveaux effets, comme les tendinopathies liées à la prise de fluoroquinolones, ou des facteurs de risque associés. L'insuffisance rénale doit être par exemple évaluée lors de l'introduction d'un traitement par héparine à bas poids moléculaire compte tenu du risque hémorragique pouvant être potentiellement associé à un surdosage (6). Egalement, l'étude des cas de pharmacovigilance peut être à l'origine de signaux qui peuvent amener à prendre des mesures de minimisation du risque allant de la modification du RCP au retrait de l'AMM. Un exemple avec la cérivastatine, retirée du marché en 2001 suite à la mise en évidence d'une augmentation de l'incidence des cas de rhabdomyolyses.

En France, rapporter un EI aux CRPV permet une analyse qualitative des signaux de pharmacovigilance, afin de les faire remonter aux instances décisionnelles nationales, l'ANSM. Grâce à ce réseau, l'ANSM peut alors sensibiliser les professionnels de santé en prenant des mesures adaptées (lettre au professionnels de santé ou point d'information)

et/ou en déclenchant une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne.

Comment déclarer ?

L'ANSM publie sur son site internet des informations relatives aux différents modes de notification (6).

Pour les patients et associations de patients, la notification spontanée correspond au signalement immédiat d'un EI suspecté d'être lié à un médicament ou un produit de santé au CRPV dont il dépend géographiquement. En support, le formulaire CERFA n°15031 (annexe 2) est une fiche de déclaration d'EI dédié aux patients. L'enregistrement d'un cas de pharmacovigilance est possible *via* d'autres sources auprès du laboratoire titulaire de l'AMM du médicament suspecté (téléphone, fax, média, littérature...).

Le professionnel de santé signale un EI à l'aide du formulaire CERFA n°10011 (annexe 3) auprès du CRPV dont il dépend géographiquement. Ce formulaire n'est pas obligatoire, il guide le déclarant avec les champs à renseigner pour constituer un cas de pharmacovigilance. C'est à dire les informations sur le patient (sexe, âge, date de naissance, poids et taille, antécédents (ATCD)...), les médicaments (dénomination, posologie, voie d'administration, date et durée de traitement, indication...), l'EI (description, date d'apparition, évolution...) et le notificateur (nom, adresse, profession...). La déclaration doit, au mieux, être accompagnée de copies des comptes rendus d'hospitalisation, examens médicaux ou courriers médicaux. Il peut également s'adresser directement au CRPV dont il dépend par téléphone ou courrier.

Les entreprises du médicament doivent déclarer chacun de leurs EI *via* un formulaire CIOMS I (annexe 1) ou par voie électronique E2B.

Le signalement en cas d'abus ou de pharmacodépendance d'un médicament doit se faire auprès d'un CEIP-A. Le signalement d'une erreur, d'un risque d'erreur médicamenteuse ou d'un défaut de qualité d'un médicament doit être transmis directement au guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM ou par l'intermédiaire du CRPV ayant reçu le signalement.

Chaque étape du traitement d'un cas de pharmacovigilance est importante quand on sait que seule une déclaration peut remettre en question le rapport bénéfice/risque d'un produit. Par exemple, le fingolimod, utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques, a été réévalué en 2012, suite à la notification d'un cas de décès. Le RCP a été mis à jour avec le renforcement de la surveillance cardio-vasculaire. Les recommandations existantes pour la première administration du fingolimod sont nécessaires en cas de réintroduction du médicament après une interruption ou lorsqu'il y a eu un épisode de bradyarythmie lors de l'introduction du traitement (cf. Lettre aux professionnels de santé - 05/02/2013).

Le traitement des cas de pharmacovigilance

Les CRPV et les laboratoires sont chargés de traiter les cas de pharmacovigilance réceptionnés dans les délais précisés et associés à la gravité des EI. Les étapes sont les suivantes : la réception, la documentation, l'analyse pharmacologique, la validation, la saisie, l'enregistrement et la soumission des cas à l'ANSM ou l'EMA.

La saisie du cas est obligatoire dès lors qu'une déclaration est initiée, c'est la création d'un cas de pharmacovigilance à partir des renseignements apportés par le déclarant. La documentation d'un cas correspond à une enquête possible auprès du notificateur et si possible d'un médecin, pour obtenir le maximum d'information permettant l'interprétation et l'exploitation des données. La déclaration nécessite d'être confirmée par écrit par le notificateur ou établie à partir d'originaux d'un dossier clinique. Si le patient est le notificateur, une confirmation médicale est systématiquement demandée au professionnel de santé référencé par le patient. La validation des cas de pharmacovigilance est d'abord réglementaire : un cas doit contenir au minimum des informations sur un patient, un effet, un médicament et une source de notification. Ensuite, la validation du cas est médicale. Le cas est alors enregistré dans une base de données de pharmacovigilance, interne, nationale ou européenne. Enfin, le cas est soumis aux autorités et transmis à qui de droit. Un cas n'est pas définitivement clos, son état peut évoluer et il peut être compléter avec de nouvelles informations.

Les activités des CRPV et des laboratoires pharmaceutiques sont complémentaires. Les laboratoires évaluent les cas de pharmacovigilance concernant leurs produits et les CRPV gèrent les déclarations pour tous les produits de santé sur un territoire donné (13).

La méthode d'imputabilité française

L'évaluation médicale d'un cas de pharmacovigilance implique l'évaluation au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un ou plusieurs médicaments et la survenue d'un EI. Ce calcul repose sur une méthode qui standardise la démarche d'imputabilité pour la rendre reproductible et améliore la qualité des données. Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (3), la méthode officielle française dite du Pr. Begaud, est d'utilisation obligatoire en France (10). Elle regroupe l'étude de l'imputabilité intrinsèque (données du cas avec un score chronologique et sémiologique) et de l'imputabilité extrinsèque (score bibliographique). Celle-ci a été réactualisée en 2011 par le Cercle de Réflexion sur l'imputabilité (CRI) (14).

L'imputabilité intrinsèque évalue la possibilité d'une relation de causalité avec l'EI pour chaque médicament indépendamment (15). Elle comprend trois critères chronologiques :

- le délai de survenue de l'EI par rapport à l'administration,
- l'évolution à l'arrêt du traitement,
- la réadministration éventuelle du médicament,

Administration du médicament	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
	Réadministration du médicament (R)						
Arrêt du médicament	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant avec cet arrêt.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Figure 1 : Grille de détermination du score chronologique ***(R+: positive, l'événement récidive. R0: réadministration non faite ou non interprétable. R-: négative, l'événement ne récidive pas)*** **(15)**

Le score chronologique se classe de C3 à C0 tel que C3 : vraisemblable (ex : choc anaphylactique quelques minutes après l'injection du produit suspect) ; C2 : plausible (ex : effet disparait spontanément à l'arrêt du traitement) ; C1 : douteuse (ex : absence d'information sur l'évolution de l'effet) et C0 : incompatible.

On y associe trois critères sémiologiques :

- explication pharmacologique (mécanisme d'action) et/ou facteur(s) favorisant(s),
- autres explications (diagnostics différentiels),
- examen(s) complémentaire(s),

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	***Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)***			***Autres éventualités sémiologiques***		
	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
Autre explication non médicamenteuse	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié)	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**
Possible (non recherchée ou présente)	**S3**	**S2**	**S1**	**S3**	**S1**	**S1**

Figure 2 : Grille de détermination du score sémiologique *(L+: test de labo positif, L0: test non disponible, L-: test négatif)*(15)

Le score sémiologique se classe de S3 à S1 tel que S3 : vraisemblable (ex : biopsie positive) ; S2 : plausible (ex : bilan étiologique négatif) et S1 : douteuse (absence d'information sur le bilan étiologique).

Les résultats des deux tables de décision précédentes servent d'entrée à une troisième table finale qui donne le score intrinsèque d'imputabilité tel que I4 : très vraisemblable ; I3 : vraisemblable ; I2 plausible ; I1 : douteuse et I0 : exclue.

	Sémiologie		
Chronologie	**S1**	**S2**	**S3**
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Figure 3 : Grille de détermination du score intrinsèque (15)

L'imputabilité extrinsèque correspond à une cotation bibliographique permettant d'évaluer la nouveauté de l'effet (15). Le score est établi à partir des connaissances disponibles : Base de données publique des médicaments (disponible sur le site de l'ANSM), le Vidal® actualisé, la dernière version du Martindale, le Meyler's side effect, le Drugdex, Hématox, Hépatox, Nephrotox, Pancréatox, Pneumotox, PubMed, BNPV, données des laboratoires...

Il s'exprime avec les codes suivant :

B3 : effet notoire et bien décrit,

B2 : effet non notoire publié une ou deux fois, sémiologie différente ou rapporté seulement avec un médicament de la même classe thérapeutique,

B1 : effet non décrit dans les ouvrages de référence,

B0 : effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive,

Cette méthode apporte des outils décisionnels, une standardisation pour une évaluation reproductible des cas, un classement de la relation causale et optimise le travail au cas par cas. Par contre, elle n'apporte pas une mesure précise, prouvée et quantifiée du rôle du médicament dans la survenue de l'effet. La pharmacoépidémiologie apporte une évaluation du degré de signification statistique du lien de causalité (15).

L'imputabilité ne peut pas prétendre, seule, estimer le potentiel de dangerosité d'un médicament ou l'importance du risque qu'il induit dans une population. Néanmoins, l'évaluation des observations individuelles est à la base de la pharmacovigilance. Elle requiert des informations de qualité et suffisante pour être exploitable et aider à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un produit de santé. La pharmacovigilance associe plusieurs expertises et nécessite la collaboration de tous ses acteurs.

Partie II : L'alcoolo-dépendance

L'alcool

Mode d'action de l'alcool

L'alcool est une drogue licite, dépresseur du Système Nerveux Central (SNC). Selon l'OMS, une drogue correspond à toute substance pouvant modifier la conscience et le comportement de l'utilisateur. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) définit une drogue comme un "produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non" (16).

L'alcool, ou plus précisément l'éthanol (figure 4) agit sur de nombreuses cibles du SNC et perturbe la transmission des signaux nerveux, inhibiteurs et activateurs. A forte dose, l'alcool entraîne un remodelage des connections entre les neurones qui permet au cerveau de s'adapter à cette consommation.

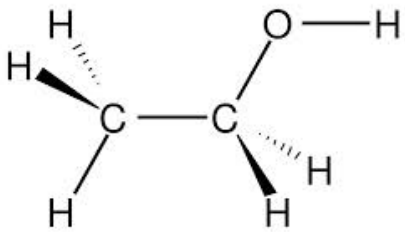


Figure 4 : Structure chimique de l'éthanol

Dans une étude du CNRS publiée en 2013, l'équipe de chercheurs Sauget *et al.* ont permis d'identifier 5 sites de liaison à l'éthanol sur sa principale cible, un analogue au récepteur-canal $GABA_A$ humain. Ces interactions sont potentiellement responsables de l'activation du canal GABA par l'éthanol et de son effet dépresseur. Cette étude permet d'envisager la synthèse d'antagonistes à ces sites pour maintenir les canaux GABA fermés et limiter l'effet de l'alcool sur le SNC (17).

Lors d'une consommation aiguë, l'alcool bloque les récepteurs N-Méthyl D-Aspartate (NMDA) au glutamate, diminuant l'activité glutamatergique, excitatrice du SNC. A long terme, la réponse adaptative de l'organisme augmente l'expression de ces récepteurs, ce qui entraîne lors de l'arrêt, l'hyperexcitabilité et la neurotoxicité du syndrome de sevrage.

Par ailleurs, la consommation aiguë d'alcool potentialise l'effet de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sur ses récepteurs entraînant une hyperpolarisation neuronale. En cas de consommation chronique, l'organisme compense par une diminution de l'expression des récepteurs au GABA, conduisant à une hypoactivation du système GABAergique à l'origine du phénomène de tolérance. La tolérance est un état caractérisé par une diminution des effets produits par une dose constante de drogue chez un individu, avec en conséquence la nécessité d'accroître la dose de drogue consommée afin d'obtenir l'effet psychotrope initial. De plus, lors de l'arrêt brutal de la consommation d'alcool, la transmission GABAergique étant hypostimulée, elle ne peut pas compenser l'hyperstimulation des récepteurs NMDA au glutamate responsable des manifestations du syndrome de sevrage. A long terme, l'alcool produit une diminution de la libération d'opioïdes associée à la sensation de « manque » et entraîne une reprise de la consommation par le phénomène de renforcement négatif (18).

La vulnérabilité d'un individu face à l'alcool peut refléter une déficience au niveau des mécanismes inhibiteurs cérébraux, qui le prédispose ainsi à une dépendance à l'alcool. Cette notion suggère qu'il est possible d'étudier les signes précurseurs de l'alcoolo-dépendance. De plus, de nombreux gènes impliqués dans la biodistribution de l'éthanol ou dans le phénomène de renforcement négatif contribuent à la susceptibilité des individus face à une consommation abusive d'alcool (19).

Conséquences d'une consommation abusive d'alcool sur la santé

L'alcool est la drogue la plus répandue et la plus consommée dans le monde. Son usage nocif a un impact sanitaire, économique et social important pour les individus et les sociétés. Selon le rapport de l'OMS, l'alcool représente le troisième facteur de risque de morbidité, de décès prématuré et d'incapacité dans le monde. L'usage nocif d'alcool entraîne 3,3 millions de décès chaque année, soit 5,9 % des décès, dans le monde (20).

En France, l'alcool est la 2ème cause de mortalité prématurée et est responsable d'environ 30000 décès par an, selon l'INSERM. L'alcoolisme contribue, de façon directe ou indirecte, à 14 % des décès masculins et 3 % des décès féminins (21).

En France, malgré une baisse constatée de la consommation d'alcool, l'OFDT recense 8,8 millions de consommateurs réguliers et environ 2 millions de patients dépendants de l'alcool, parmi les 11-75 ans, en 2011 (17). L'INSERM estime que 10% des adultes sont en difficulté à cause de l'alcool (21).

L'éthanol a des conséquences variables sur le comportement en fonction de la quantité ingérée. A un taux inférieur à 0,50 g/l, l'alcool entraîne, lors des premières consommations, une désinhibition chez le consommateur qui ressent une facilitée d'action subjective. Au-delà de 0,50 g/l d'alcool ingéré, un effet sédatif est observé chez l'individu associé à une altération de ses fonctions motrices.

Chez une personne à jeun, la concentration plasmatique d'éthanol est maximale en 45 minutes, au cours d'un repas, celle-ci sera observée en 90 minutes. L'élimination de l'éthanol est très variable selon les individus et la moyenne est d'environ 0,15 g/l/h, pour une quantité d'alcool ingérée supérieure à 0,50 g/l. Le foie métabolise 95 % de l'alcool plasmatique et 5 % est éliminé dans les urines, l'haleine et la sueur.

Le taux d'alcool dans le sang dépend du poids du consommateur. Plus la surface corporelle de l'individu est grande, plus le volume de distribution de l'alcool ingéré est important et sa concentration plasmatique faible. Pour une même quantité d'alcool consommée, la concentration plasmatique d'éthanol sera plus élevée chez la femme que chez l'homme.

Cette différence s'explique également par une plus faible capacité de métabolisation et une masse musculaire moins importante chez la femme (21).

Une consommation abusive d'alcool est associée à la survenue de pathologies neuropsychiatriques ; de cancers (colorectal, des voies aérodigestives supérieures, du foie, du pancréas, du sein) ; de lésions cardiovasculaires ; de diabète ; de cirrhose ; d'altération des fonctions de reproduction ; de suicide ; d'accidents de la route et d'accidents ménagers.

Certaines maladies sont directement associées à la toxicité de la substance comme la cirrhose alcoolique ou le syndrome de Korsakoff. L'alcool peut être considéré comme un facteur de risque dans la survenue de certains cancers ou de maladies cardiovasculaires (21).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées comme une substance cancérogène certaine de catégorie 1. Ce classement correspond à un niveau de preuve suffisant de la cancérogénicité chez l'Homme ou de l'évidence de la cancérogénicité chez l'animal avec un mécanisme d'action connu.

Un lien de causalité entre la consommation abusive d'alcool et l'incidence de maladies infectieuses, telles que la tuberculose ou l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), a été mis en évidence (22) (23). Ces liens peuvent s'expliquer par l'influence de l'alcool sur les comportements à risque et par son effet immunodépresseur.

En 2013, Guérin *et al.* ont publié les chiffres pour l'année 2009 sur le nombre de décès dus à l'alcool, en France (24). En 2009, l'alcool a causé 49 000 décès, tous âge confondus : un tiers après l'apparition d'un cancer ; un quart lié à une maladie cardiovasculaire ; 17 % suite à un accident ou un suicide ; 16 % associé à une maladie digestive et 11 % pour d'autres causes (tableau 1).

	Fraction attribuable		Nombre de décès dus à l'alcool		
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Total
Cancer	12 %	6 %	11 197	4 003	15 200
Bouche	75 %	36 %	951	178	1 129
Pharynx	86 %	49 %	1 842	172	2 014
Œsophage	84 %	53 %	2 860	467	3 327
Côlon et rectum	30 %	9 %	2 949	750	3 699
Foie	30 %	9 %	1 850	201	2 051
Larynx	60 %	24 %	745	35	781
Sein		18 %		2 199	2 199
Maladie cardiovasculaire	14 %	3 %	9 523	2 710	12 233
Maladie hypertensive	46 %	15 %	1 420	866	2 286
Cardiopathie ischémique	5 %	– 3 %	938	– 529	409
Cardiomyopathie alcoolique	100 %	100 %	74	10	84
Arythmie cardiaque	53 %	22 %	2 250	1 366	3 615
AVC hémorragique	48 %	8 %	3 704	827	4 531
AVC ischémique	19 %	2 %	1 050	150	1 200
Varices œsophagiennes	100 %	100 %	88	20	108
Maladies digestives	45 %	20 %	5 627	2 145	7 772
Gastrite alcoolique	100 %	100 %	0	0	0
Maladie alcoolique du foie	100 %	100 %	3 543	1 317	4 860
Hépatite chronique sans précision	100 %	100 %	15	10	25
Fibrose et cirrhose du foie	100 %	100 %	1 684	767	2 451
Cholélithiase	47 %	– 10 %	– 51	-19	– 70
Pancréatite	74 %	17 %	438	71	509
Autres maladies			3 441	634	4 075
Diabète de type 2	21 %	-4 %	638	– 143	494
Encéphalopathie de Wernicke	100 %	100 %	6	4	10
Maladies mentales dues à l'alcool	100 %	100 %	2 251	608	2 859
Dégénérescence du système nerveux due à l'alcool	100 %	100 %	75	26	101
Epilepsie et mal épileptique	53 %	18 %	459	137	596
Polynévrite alcoolique	100 %	100 %	12	4	16
Causes externes	25 %	18 %	5 545	2 609	8 154
Total causes précisées attribuables à l'alcool	13 %	5 %	35 334	12 101	47 435
Causes inconnues ou mal précisées	16 %	5 %	1 250	363	1 613
Mortalité totale attribuable à l'alcool	13 %	5 %	36 584	12 465	49 048

Note : La proportion de consommateurs d'alcool, suivant différents niveaux, étant très différentes chez les hommes et chez les femmes, les calculs doivent être effectués séparément pour chaque sexe.
Source : Guérin et coll.

Tableau 1 : Fractions attribuables à l'alcool et nombre de décès suivant la pathologie et le sexe en 2009 (les chiffres négatifs correspondent aux situations dans lesquelles la consommation d'alcool évite des décès) (16) (original (24))

Toxicité de l'alcool

La toxicité de l'éthanol est soit directe, soit indirecte associée à ses propres métabolites. Elle peut se traduire par une carence vitaminique et/ou une déshydratation. Les conséquences secondaires correspondent à une atteinte organique ou des troubles induits (traumatismes, accidents) par l'alcoolisation. Les intoxications aiguës et chroniques, provoquent des dommages dépendant du volume d'alcool ingéré et du mode de consommation et influencés par les facteurs environnementaux et individuels (schéma 3).

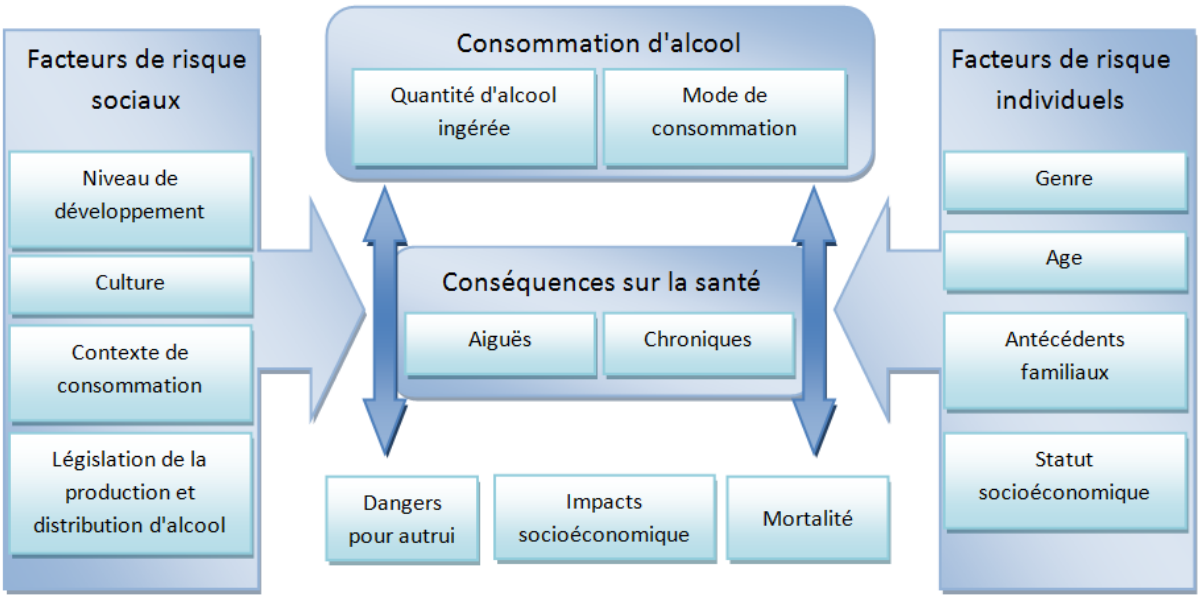


Schéma 3 : La consommation d'alcool et les conséquences pour la santé (original (20))

Toxicité aiguë de l'alcool

Le cerveau est l'organe le plus affecté par la consommation d'alcool. Les complications neurologiques de l'intoxication alcoolique aiguë vont d'une simple ivresse (jovialité, hypomanie, dysarthrie, vertige) à une ivresse pathologique avec des troubles du comportement (agressivité, hallucination, délire) amenant à un sommeil profond et une amnésie fréquente. Dans certains cas, l'abaissement du seuil épileptogène engendre une crise généralisée de convulsions. En cas d'absorption massive d'alcool, une encéphalopathie peut s'installer allant jusqu'au coma. Le coma éthylique est calme et hypotonique avec des

signes de gravité à surveiller (aréactivité, mydriase, hypotonie, dépression respiratoire, hypothermie ou hypotension) engageant le pronostic vital, avec des complications et des séquelles possibles (25).

Le sevrage alcoolique dans le cadre d'une intoxication aiguë correspond à une hyperexcitabilité en conséquence d'une diminution de la transmission GABAergique. Les complications neurologiques peuvent être une crise d'épilepsie ou un *Délirium tremens* caractérisé par des propos incohérents, une agitation, des hallucinations, une agressivité, une fièvre, des sueurs, des tremblements et une tachycardie (tableau 2).

	Niveau 1 Symptômes découlant d'une hyperactivité du système nerveux autonome	**Niveau 2** Hallucinations	**Niveau 3** Convulsions	**Niveau 4** Delirium tremens
Incidence	100 %	de 10 à 25 %	15 %	5 %
Caractéristiques des symptômes	insomnie, tremblements, anxiété légère, céphalées, diaphorèses, palpitations, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, anorexie)	hallucinations le plus souvent visuelles, mais parfois aussi auditives ou tactiles	convulsions peu nombreuses, de type grand mal (tonico-clonique)	désorientation, confusion, hallucinations, fièvre, hyperactivité du système nerveux autonome
Temps d'apparition	de 6 à 12 heures	de 12 à 24 heures	de 12 à 48 heures	de 2 à 5 jours
Durée	de 24 à 48 heures	de 24 à 48 heures	Récidives se produisant dans les 6 heures suivant la première crise et se limitant à 2 à 4 crises	de 3 à 5 jours

Tableau 2 : Niveaux de symptômes du syndrome de sevrage alcoolique (26)

Jusqu'à l'âge de 20 ans, le cerveau est en développement et donc plus sensible à la neurotoxicité de l'alcool. Une consommation massive à l'adolescence correspond à un risque d'aggravation de l'anxiété, d'altération de la mémoire, de limitation du développement neuronal et de dépendance à l'alcool à l'âge adulte. Le mode de consommation d'alcool chez les jeunes correspond souvent une forte intoxication aiguë (heavy drinking episodes). Une consommation à risque d'autant plus préoccupante, que le comportement en hausse chez les jeunes est le "binge drinking", qui consiste à atteindre l'ivresse le plus rapidement possible. Une grande quantité d'alcool ingérée en peu de temps provoque le dépassement des fonctions d'élimination de l'organisme et causerait des dommages cérébraux irréversibles, principalement au niveau du cortex cérébral, impliqué dans nos prise de décisions mais aussi au niveau de l'hippocampe, la structure de mémorisation (27).

Toxicité chronique de l'alcool

Une consommation chronique d'alcool peut potentiellement affecter tous les organes (16) :

- l'œsophage, avec un risque d'œsophagite, de troubles du reflux gastro-œsophagien (l'alcool est le principal facteur de cancer de l'œsophage),
- le foie, avec une susceptibilité plus importante à des lésions proportionnelles à la quantité d'alcool ingérée et à la durée d'intoxication qui peuvent être associées à des stéatoses, des hépatites alcooliques (stade nécrotique), des cirrhoses (stade fibrotique irréversible) et des cancers du foie,
- le cœur sachant que l'alcool constitue le 3ème facteur d'hypertension artérielle et un facteur de troubles du rythme et de cardiomyopathie ischémique,
- l'estomac, l'alcool étant la principale cause d'inflammation de l'estomac, d'hémorragies par altération de la muqueuse gastrique ou de ruptures de varices œsophagiennes liées à l'atteinte du foie,
- le pancréas (pancréatite),
- la peau pouvant être le siège d'une dilatation des vaisseaux sanguins et angiomes stellaires secondaires à une insuffisance hépatique,
- les yeux avec un risque de diminution de l'acuité visuelle chez les individus alcoolo-dépendants,
- l'appareil uro-génital avec une plus grande susceptibilité de trouble de l'érection, de baisse de la libido, de perturbation du cycle menstruel chez l'individu ayant une consommation chronique,
- le cerveau, des cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke liée à une carence en vitamine B1 ont été rapportés ; d'encéphalopathie pellagreuse due à une carence en vitamine PP (vitamine B3) et d'encéphalopathie secondaire à une insuffisance hépatique. Chez plus de 50 % des personnes alcoolo-dépendantes, des troubles cognitifs peuvent être observés, comme la maladie de Marchiafava-Bignami (démyélinisation du corps calleux), le syndrome de Korsakoff (conséquence d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke avec une amnésie antérograde) et la démence alcoolique (l'alcoolisation chronique est la 3ème cause de démence chez les patients hospitalisés). L'épilepsie tardive, l'atrophie cérébelleuse, les neuropathies optiques

(favorisée par une consommation tabagique associée), les polyneuropathies et les myopathies constituent également des complications neurologiques associées à une prise abusive d'alcool. L'alcoolisme peut être associé à des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des traumatismes crâniens et est responsable du syndrome alcoolisation fœtale (SAF) (25).

La consommation d'alcool chez la femme enceinte est un risque de SAF ou de complications liées à la prématurité. L'éthanol franchit la barrière hémato-placentaire et entraîne une exposition prénatale avec un risque d'anomalies du développement. Le SAF se caractérise par une malformation du crâne et du visage, un retard de croissance, des handicaps comportementaux et cognitifs. L'incidence de ce syndrome est estimée à 0,5 à 3 cas pour 1000 naissances en France, soit environ 400 à 1200 cas par an. L'absorption d'alcool est délétère pendant toute la gestation, il n'a pas été mis en évidence de dose seuil d'exposition sans risques, d'où les recommandations d'une abstinence totale d'alcool pendant la grossesse (28).

La consommation abusive d'alcool constitue le facteur favorisant de plus de 200 maladies et traumatismes. Elle est notamment associée au risque d'apparition de troubles mentaux et comportementaux, y compris au phénomène de dépendance.

La dépendance à l'alcool

Définitions

L'usage nocif, ou abus, d'alcool est un précurseur du phénomène de dépendance. Il correspond à une consommation récurrente malgré les effets psychologiques et physiques néfastes de l'alcool. La dépendance (ou addiction) à l'alcool associe un abus avec une tolérance, un état de manque et une envie incontrôlée de boire (« craving »). L'alcoolo-dépendance est une maladie chronique psychologique et comportementale (29), qui s'illustre par une approche bio-psycho-sociale (schéma 4).

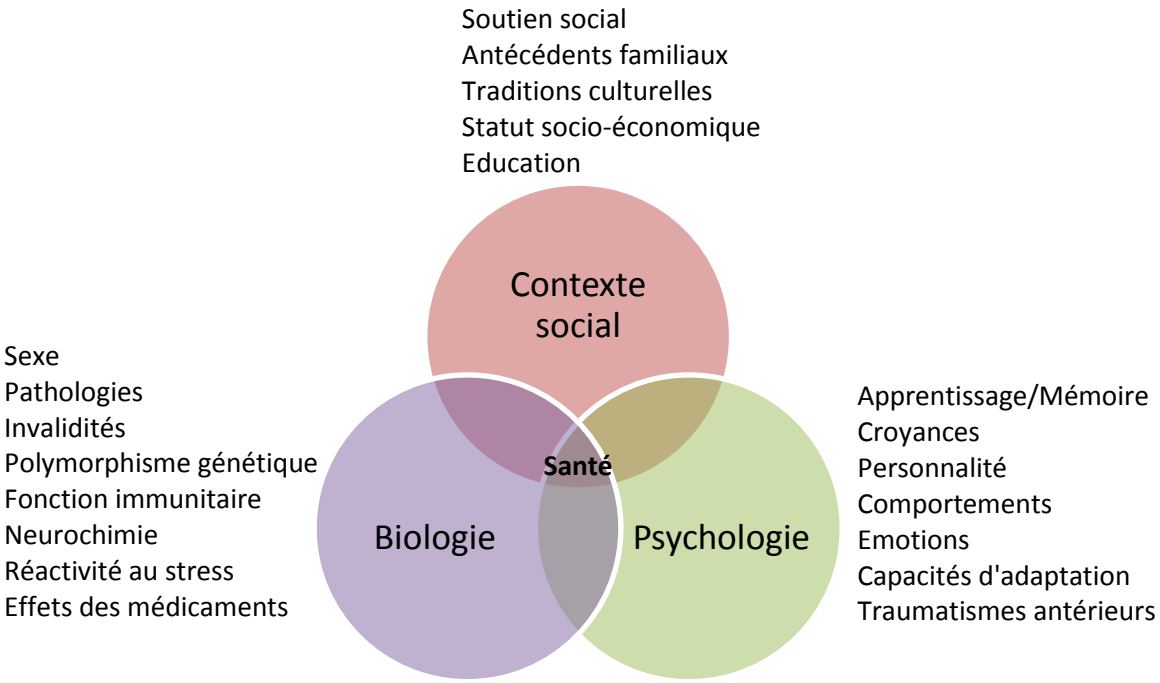


Schéma 4 : Approche bio-psycho-sociale (original (30))

Au niveau pharmacologique, l'addiction correspond à une altération neurobiologique touchant le système dopaminergique mésocorticolimbique, appelé le « système de récompense » (31). Ce système est impliqué dans le renforcement des comportements et la production de souvenirs. Les drogues agissent communément sur le système mésocorticolimbique en augmentant la libération de dopamine. L'alcool active directement les neurones dopaminergiques du système mésocorticolimbique par l'intermédiaire des récepteurs 5HT-3 à la sérotonine et indirectement par l'inhibition des interneurones GABAergiques de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) et du noyau accumbens (figure 5).

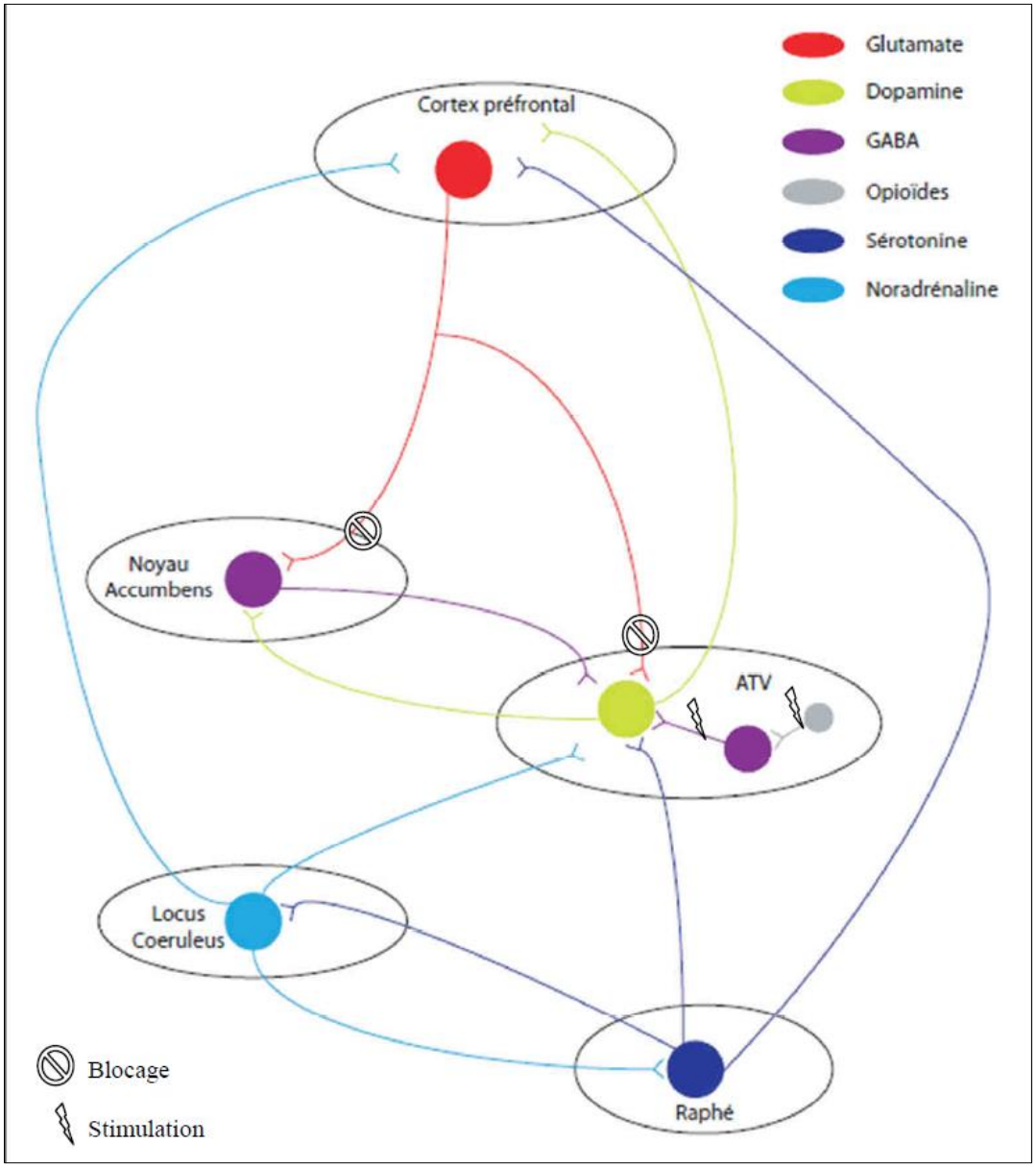


Figure 5 : Principales structures cérébrales et neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance *(ATV : Aire Tegmentale Ventrale)* (32)

La définition du diagnostic de dépendance à l'alcool est dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). Dans le DSM-IV-TR®, le diagnostic de la dépendance à l'alcool correspond à la somme sur douze mois d'au moins trois des critères décrits : tolérance, usage abusif, syndrome de sevrage, rechute après une période d'abstinence, consommation persistante avec une envie irrésistible de consommer malgré la mise en évidence d'un impact néfaste (19). En 2013, une nouvelle édition du manuel, le DSM-V, combine sous le terme de "troubles de l'usage d'alcool" les diagnostics d'abus et de dépendance à l'alcool du DSM-IV (33). Les critères d'intoxication, de sevrage et de troubles induits sont décrits selon un gradient de sévérité. Cette évolution du diagnostic peut améliorer la catégorisation des patients selon la gravité et l'évolution de leur pathologie.

Le type de consommation est évalué avec le test Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) pour diagnostiquer une consommation à « risque chronique et dépendant ». L'OMS définit plusieurs types de consommation (20) :

- contrôlée (moderate or social drinking) qui correspond au maintien d'une consommation régulière, non impulsive, qui n'interfère pas avec le quotidien,
- un moyen d'échapper aux problèmes personnels (escape drinking à l'opposé de la social drinking),
- excessive, dangereuse (heavy drinking ou excessive drinking) qui dépasse une consommation modérée et correspond à une intoxication, sur une période régulière ou épisodique, avec une quantité importante d'alcool prise au détriment de la santé ou de la vie sociale de l'individu,
- risquée (hazardous drinking) présentant un problème de santé publique, précurseur d'une consommation néfaste,
- néfaste (harmful drinking), dangereuse pour la santé physique ou mentale,
- problématique (problem drinking ou alcoholism) avec un impact sur la santé ou la vie sociale de l'individu, c'est une étape précoce ou moins sévère de l'alcoolisme ou de dépendance à l'alcool,

En France, une consommation régulière est définie par la prise d'au moins 3 verres standards dans la semaine pour les adultes et d'au moins 10 verres standards par mois pour les adolescents. Un verre standard correspond à 50 cl de bière ou 12 cl de vin ou 3 cl d'alcool

fort, soit 10g d'éthanol. En référence, les recommandations de l'OMS pour éviter une consommation problématique sont de limiter la prise d'alcool à 3 verres standards par jour pour les hommes et 2 verres standards pour les femmes, en réservant un jour par semaine sans alcool.

Les facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque, individuels ou sociétaux, peuvent influencer l'intensité et le type de consommation d'alcool, augmentant le risque de dépendance. La littérature suggère que plus la vulnérabilité d'une personne face à l'alcool est importante plus la probabilité de développer des problèmes d'alcool est forte. En santé publique, la vulnérabilité correspond à une sensibilité particulière à un mauvais état de santé se manifestant par des problèmes physiques, mentaux ou sociaux, y compris les problèmes d'alcool. Le risque de dommages liés à l'alcool varie en fonction de l'âge, du sexe, des facteurs familiaux, du statut socio-économique aussi bien que du comportement et de l'exposition du consommateur (quantité, qualité de l'alcool et mode de consommation) (20).

L'âge est un facteur déterminant, les enfants et adolescents étant plus vulnérables face aux dommages liés à l'alcool (16). Une consommation précoce d'alcool (avant 14 ans) est associée à un risque élevé d'accidents et de dépendance (34).

Un second facteur regroupe le sexe (lié aux caractéristiques biologiques et physiologiques) et le genre (lié aux rôles et comportements sociaux). Si le taux de morbidité dû à l'alcool est exprimé en invalidité, celui-ci est supérieur chez les hommes soit, 7,4 % contre 2,3 % chez les femmes (20). La courbe s'inverse lorsque l'on s'intéresse aux affections gastro-intestinales, cardiovasculaires ou aux cancers, pour un même niveau et type de consommation. La femme semble être plus sensible à l'alcool, indépendamment du mode de consommation. C'est un réel problème de santé publique au vu de l'augmentation de la consommation d'alcool chez les femmes, qui entraîne des risques pour leur santé et celle des nouveau-nés.

Parmi les facteurs individuels, les capacités biologique et physiologique (métabolisation, élimination...) influencent la sensibilité des individus face à l'alcool. Les comorbidités telles

que la poly-addiction ou les troubles anxieux et psychiatriques sont des facteurs aggravants. Les facteurs personnels comme les antécédents familiaux peuvent augmenter la vulnérabilité d'une personne autant pour des raisons environnementales que génétiques.

Au niveau socio-économique, les consommateurs d'alcool sont plus nombreux dans la classe sociale élevée. Cependant, les individus issus de classes plus défavorisées sont plus sensibles aux conséquences de l'alcool, notamment à cause d'un accès restreint aux moyens de gérer les conséquences néfastes de l'alcool. De la même façon, le développement économique est un facteur majeur. La consommation d'alcool est plus élevée dans les pays économiquement riche mais les conséquences de l'alcool sont plus dramatiques dans les pays pauvres, à cause des facteurs de risques liés aux conditions de vie et de soins difficiles.

Enfin, les facteurs culturels, religieux et la réglementation propres à chaque pays influencent la consommation d'alcool (20).

La prise en charge de l'alcoolo-dépendance

Une prise en charge globale

La dépendance à l'alcool est une maladie multifactorielle qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Cette dernière repose sur une évaluation et un accompagnement psychosocial personnalisé associés à un traitement médicamenteux et à la modification des liens environnementaux et sociaux. Le traitement consiste à obtenir le sevrage de l'alcool puis le maintien de l'abstinence du patient, ou sinon une consommation médicalement contrôlée (20).

L'alcoolisme s'accompagne souvent de troubles neuropsychiatriques tels que l'anxiété ou la dépression qui touchent 15 à 30 % des patients. De par cette association, l'alcoolo-dépendance est une maladie hautement récidivante qui nécessite des soins coordonnés entre addictologie et psychiatrie, avec un suivi à vie (21). L'établissement d'une relation thérapeutique impliquant le patient dans son traitement est essentiel en addictologie. Un projet de soin doit être établi avec lui pour définir les objectifs de son suivi.

La prise en charge psychosociale peut être individuelle, de groupe ou familiale. L'accompagnement social et le soutien de l'entourage, complète la prise en charge médicale et l'approche psychologique dans une perspective de réadaptation et de revalorisation de l'image de soi.

Des structures d'accompagnement du patient existent telles que les Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA), les hospitalisations dans le service des Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), les Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA) qui aident à élaborer un projet thérapeutique, le médecin du travail en cas d'activité professionnelle et les associations d'entraide. Ce réseau nécessite de se développer et de se renforcer afin d'accéder à une évaluation et une prise en charge optimale des patients en post-sevrage alcoolique. De plus, la gestion des poly-dépendances avec le risque de compensations et de transferts d'addiction est à considérer dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants.

L'alcoolo-dépendance constitue toujours un sujet de recherche pluridisciplinaire, compte tenu des difficultés de traitements et des résultats modestes. Les recherches portent sur la dépendance, les troubles associés, les facteurs génétiques et le comportement face à l'alcool.

Des modèles animaux de l'alcoolo-dépendance permettent d'investiguer de nouveaux traitements, comme par exemple la mise en évidence de l'implication du système adénosinergique dans les comportements liés à la consommation d'alcool. L'adénosine est un nucléoside endogène impliqué dans le métabolisme énergétique et utilisé en cardiologie comme vasodilatateur. Son effet neuromodulateur est étudié dans l'alcoolo-dépendance. Une étude de Houchi *et al.* publiée en 2013, suggère l'efficacité d'un agoniste du récepteur A2A à l'adénosine pour réduire la consommation d'alcool chez le Rat Wistar (35).

D'autres approches sont testées, comme la stimulation profonde du noyau accumbens, impliqué dans l'addiction qui présente des résultats positifs dans le cas de rechutes multiples. En 2010, Wu He-Ming *et al.* ont montré que l'ablation partielle du noyau accumbens présente une bonne tolérance et bonne efficacité avec seulement 25 % de rechute à 12 mois (36).

D'autres études portent sur les troubles associés du type psychiatrique. Par exemple, le taux de consommation abusive d'alcool dans la population de patients schizophrènes est supérieur à celui exprimé dans la population générale. A l'Université de médecine de l'Indiana, un modèle de schizophrénie chez le Rat a été obtenu par lésion de l'hippocampe ventral néonatal (NHLV). En 2011, Berg *et al*. mettent en évidence la vulnérabilité des rats NHLV face à l'alcool, proposant un modèle de la comorbidité entre alcoolisme et schizophrénie (37).

La génétique représente un domaine d'investigation majeur pour déterminer les variants associés à la dépendance. L'objectif est d'aider à comprendre la vulnérabilité des individus face à l'alcool et le développement de pathologies secondaires. La pharmacogénétique permettrait de prédire la réponse d'un patient au traitement. En 2009, l'équipe de Ootman *et al.* de l'INSERM publie sur l'impact du polymorphisme génétique (présence de variants alléliques) des gènes liés aux systèmes opioïde, dopaminergique, glutamatergique et GABAergique sur l'efficacité de la naltrexone et de l'acamprosate (38)). La pertinence d'un traitement personnalisé en fonction du profil génétique des patients alcoolo-dépendants reste à évaluer. Actuellement, l'utilisation de la pharmacogénétique en routine se limite à certains diagnostics pour lesquels le test génétique est un indispensable comme par exemple l'identification du HLA B*5701 avant un traitement par abacavir contre le VIH.

L'exposition précoce à l'alcool, *in utero* et à l'adolescence, est un facteur de risque considérable de dépendance. Le projet européen AlcoBinge correspond à des travaux de recherche multidisciplinaires menés sur le "binge drinking" par trois équipes de recherche franco-britanniques, de 2009 à 2013. Ce projet a permis d'apporter des connaissances sur les effets biologiques, à court et long terme, du "binge drinking" et son impact sur le développement cérébral, ainsi que des informations sur les facteurs biologiques et culturels qui influencent ce phénomène. Les résultats de ce projet sont utilisés à des fins éducatives et préventives à l'attention des jeunes de France et d'Angleterre (39).

Les traitements pharmacologiques disponibles

Les médicaments prescrits dans l'addiction à l'alcool participent à l'obtention du sevrage de l'alcool et au maintien de l'abstinence ou, à défaut, à une consommation médicalement contrôlée (tableau 3).

Médicaments autorisés		
Benzodiazépines (diazepam, lorazepam)	Prise en charge du sevrage alcoolique	Diminution de l'hyperactivité neuronale, anticonvulsivant, anxiolytique
disulfirame (Esperal®)	Adjuvant dans la prévention des rechutes	Effet antabuse
acamprosate (Aotal®)	Maintien de l'abstinence	Réduit l'hyperexcitabilité neuronale
naltrexone (Revia®)	Maintien de l'abstinence	Blocage du relargage de dopamine au niveau du système de récompense
nalméfène (Selincro®)	Diminution de la consommation d'alcool	Modulateur du système opioïde
Usages hors-AMM		
topiramate (Epitomax®) ondansetron (Zophren®) aripiprazole (Abilify®) baclofène (Baclofène Zentiva® et Lioresal®	Diminution de la consommation Augmentation des jours d'abstinence	
Médicaments en cours de demande d'autorisation		
l'oxybate de sodium (Alcover®)	Traitement du syndrome de sevrage, prévention à long terme des rechutes et maintien de l'abstinence	

Tableau 3 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance

Le sevrage de l'alcool peut correspondre à quatre niveaux de symptomatologie allant de l'hyperactivité du système nerveux autonome au *Delirium tremens* (tableau 2). La prise en charge du sevrage alcoolique par les benzodiazépines à demi-vie courte (diazépam, lorazépam) a pour objectif de limiter ces symptômes. Le diazépam possède une demi-vie comprise entre 1h et 3h avec une métabolisation active *via* le système du cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 hépatiques. Chez les patients en insuffisance hépatique, la demi-vie du diazépam est 2 à 5 fois plus élevée et sa clairance diminue.

Les traitements pharmacologiques utilisés dans le cadre du maintien de l'abstinence ont deux types d'action. L'acamprosate et la naltrexone diminuent l'appétence à l'alcool et aident au maintien de l'abstinence. Le disulfirame possède un effet antabuse qui dissuade de la consommation d'alcool. Lorsqu'il est associé à l'alcool, le disulfirame provoque une accumulation d'acétaldéhyde qui est responsable d'effets désagréables, similaires à ceux suivant une consommation aigue d'alcool, tels que des maux de tête, une fatigue, des nausées, des vomissement et un trouble de l'attention. Le naltrexone est un antagoniste des récepteurs μ aux opiacés, dont le mécanisme neurobiologique responsable de la réduction de la consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants reste mal compris. Par voie orale, le naltrexone est presque totalement absorbé et subit un important premier passage hépatique principalement *via* une déhydrogénase. Le naltrexone et son métabolite le 6-bêta-naltrexol possèdent respectivement une demi-vie de 4h et 13h. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du naltrexone en fonction du temps (AUC) est 5 à 10 fois supérieure chez les patients atteints de cirrhose hépatique. En administration intramusculaire, la cinétique du naltrexone est moins sensible à l'état de la fonction hépatique et sa demi-vie et celle de son métabolite sont de 5 à 10 jours. L'acamprosate est caractérisé par une faible biodisponibilité par voie orale (11 %) et n'est pas métabolisé. La demi-vie de l'acamprosate est comprise entre 20h et 33h et son excrétion est majoritairement rénale sous forme inchangée. Sa concentration plasmatique est 2 à 4 fois plus élevée chez des patients en insuffisance rénale et sa pharmacocinétique n'est pas modifiée chez des patients en insuffisance hépatique et chez des patients alcoolo-dépendants. Le disulfirame, de par son effet antabuse, ne doit pas être administré chez un patient en présence d'une intoxication alcoolique. Du fait de sa lente absorption orale et de sa faible élimination, les EI du disulfirame peuvent être observés une à deux semaines après

la dernière prise. Le disulfirame n'induit pas de tolérance, il semble que plus le patient reste sous traitement plus sa sensibilité à l'alcool augmente.

L'efficacité du traitement repose aussi sur l'adhésion du patient et son observance (32). Les médicaments cités ci-dessus ont une efficacité reconnue mais insuffisante. Après un traitement, seulement un tiers des patients reste abstinent après la première année et 10 à 20 % au bout de quatre ans (20).

Le nalmefène, un antagoniste des opiacés, est le seul médicament autorisé pour réduire la consommation d'alcool (40) et il est commercialisé depuis le 19 Septembre 2014 en France. En 2007, malgré une faible efficacité, une étude multicentrique réalisée en double *insu*, de Karhuvaara *et al.*, montre une différence significative du nalmefène *versus* placebo à réduire les fortes consommations d'alcool (41). Le nalmefène est rapidement absorbé par voie orale, avec une demi-vie de 12h et passe très facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il présente un coefficient d'extraction hépatique élevé et est éliminé par voie rénale sous forme glucuronoconjuguée. L'AUC du nalmefène et sa concentration plasmatique maximale (Cmax) sont augmentées et sa clairance diminue chez les patients en insuffisance hépatique.

Le topiramate est un antiépileptique GABAergique, utilisé également dans le traitement de fond des migraines. En 2007, les résultats d'une étude réalisée en double *insu* de Johnson *et al.* confirment la supériorité du topiramate par rapport au placebo pour réduire la consommation d'alcool (42). Le topiramate est un inducteur enzymatique puissant. Il est absorbé rapidement par voie orale, subit une faible métabolisation hépatique puis est éliminé par voie rénale. Sa demi-vie est de 21h. Chez des patients en insuffisance hépatique, sa clairance plasmatique diminue de 26 %.

L'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs centraux 5-HT3 de la sérotonine impliqués dans les réflexes émétiques. L'ondansétron est utilisé comme antiémétique en prophylaxie, sans entraîner de troubles extrapyramidaux. Des études ont montré sa capacité à diminuer la consommation d'alcool, le craving et à augmenter les jours d'abstinence. En 2000, une étude conduite en double *insu* menée par Roache *et al.* chez 271 patients montre que la réponse à l'ondansétron est meilleure pour les patients présentant un alcoolisme précoce (avant 25 ans) (43). L'ondansétron est bien absorbée par voie orale, sa

biodisponibilité moyenne est de 60 % et sa demi-vie de 3h. A forte dose, l'impact du premier passage hépatique est réduit. Pour une même administration, les concentrations plasmatiques de l'ondansétron sont plus élevées chez la femme que chez l'homme. L'ondansétron est fortement métabolisé par les cytochromes hépatiques tels que le CYP3A4 et son élimination peut être modifiée par des inducteurs des cytochromes P450. La clairance de l'ondansétron est diminuée chez les patients en insuffisance hépatique et sa demi-vie peut s'allonger jusqu'à 20h.

L'aripiprazole est un antipsychotique indiqué dans la prise en charge de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Il est présenté comme un « stabilisateur » des systèmes dopaminergique et sérotoninergique. Son profil pharmacologique pourrait être intéressant chez les patients alcoolo-dépendants impulsifs. En 2009, à l'issue d'une étude clinique, Martinotti G. *et al.* concluent que l'aripiprazole est équivalent à la naltrexone en terme d'efficacité dans la prévention des rechutes chez des patients dépendants à l'alcool (44). L'aripiprazole est bien absorbé par voie orale, biotransformé par le foie puis éliminé dans les urines et les fèces après une métabolisation hépatique. Sa demi-vie est en moyenne de 80h et s'allonge chez les personnes dites métaboliseurs lents du CYP2D6. La pharmacocinétique de l'aripiprazole chez les patients insuffisants hépatiques n'est pas assez documentée pour conclure (45).

Au début des années 2000, le baclofène est investigué dans le sevrage alcoolique, compte tenu de son mécanisme d'action GABAergique. En parallèle, les études précliniques et cliniques vont montrer un profil intéressant du baclofène pour maintenir une abstinence chez des patients alcoolo-dépendants. En 2008, le Dr Ameisen publie son livre "Le dernier verre", sur sa propre expérience positive avec le baclofène. La prescription hors-AMM du baclofène dans la dépendance à l'alcool augmente et apparait actuellement, comme la première alternative médicamenteuse pour les patients alcoolo-dépendants en échec thérapeutique.

Partie III : La place du Baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool

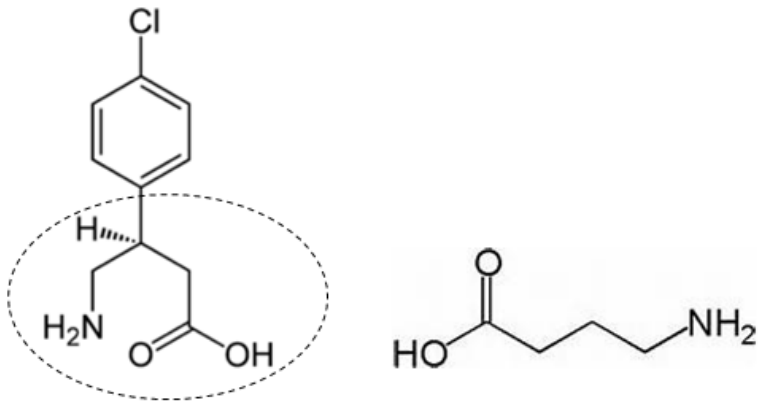
Profil pharmacologique du Baclofène

Propriétés physico-chimiques

Le baclofène est une poudre cristalline blanchâtre sans odeur ou faible, ayant un poids moléculaire de 213,67 g/mol. Il est légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol et insoluble dans le chloroforme (46).

Pharmacodynamie

La molécule de baclofène est un dérivé p-chlorophényle du GABA et un agoniste des récepteurs $GABA_B$. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur du SNC.



a b

Figure 6 : Structures chimiques du baclofène (a) et du GABA (b)

Les récepteurs spécifiques de type $GABA_B$ sont formés de dimères couplés aux protéines G. La stimulation des récepteurs pré-synaptiques diminue la libération du médiateur neuronal impliqué. L'activation des récepteurs $GABA_B$ post-synaptiques module l'ouverture de canaux potassiques, favorisant la sortie du potassium intracellulaire, associée à une hyperpolarisation membranaire et donc à une diminution de l'activité neuronale.

L'action anti-spastique du baclofène est due à la stimulation des récepteurs $GABA_B$ pré- et post-synaptiques au niveau médullaire. Il ralentit la transmission des réflexes mono- et poly-synaptiques ce qui entraîne une diminution du tonus musculaire et des réflexes pathologiques de la spasticité. Le baclofène n'affecte pas la transmission du stimulus neuromusculaire (47). Il possède également une action anti-nociceptive et agit au niveau supraspinal avec un effet dépresseur du SNC (48).

Pharmacocinétique

Par voie orale, le baclofène est absorbé à 80 % avec un pic plasmatique obtenu entre 0,5 et 3 heures. Sa concentration plasmatique augmente proportionnellement à la dose administrée.

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 l/kg. Faiblement lipophile, de par son noyau aromatique, le baclofène passe la BHE et se retrouve à 12 % dans le liquide céphalorachidien (LCR). Sa demi-vie est de 2 à 4 heures dans le sang et de 1 à 5 heures dans le LCR. Il se lie aux protéines plasmatiques à 30 %. Le baclofène passe la barrière placentaire et est distribué dans le lait maternel (46,48).

Quinze pour cent de la fraction plasmatique du baclofène administrée est métabolisé par le foie *via* une désamination avec formation d'un métabolite (le dérivé β-(chlorophényl)-4-hydroxybutirique) pharmacologiquement inactif (47).

Le baclofène est éliminé à 75 % sous forme inchangée dans les urines (48).

Spécialités et indications du baclofène dans le cadre de son AMM

Le Lioresal®, princeps du baclofène, est commercialisé en France depuis 1974. L'AMM du baclofène a été obtenue suite à une procédure nationale. Le baclofène se présente sous forme de comprimés de 10 mg et d'ampoules de solution pour injection ou pompe de perfusion destinée à la voie intrathécale (47). A l'exception du BACLOFENE WINTHROP® 25 mg comprimé, dont l'AMM a été archivée en 2011 en l'absence de commercialisation, les spécialités disponibles en France (45) sont le :

- LIORESAL® 10 mg, comprimé sécable (autorisé depuis 1997),
- LIORESAL® 0,05 mg/ml, solution injectable par voie intrathécale en ampoule (autorisé depuis 1994),
- LIORESAL® 10 mg/20 ml, solution injectable pour perfusion par voie intrathécale en ampoule (autorisé depuis 1994),
- LIORESAL® 10 mg/5 ml solution injectable pour perfusion par voie intrathécale en ampoule (autorisé depuis 1994),
- BACLOFENE AGUETTANT® 0,05 mg/ml, solution injectable par voie intrathécale en ampoule (commercialisé depuis 2010),
- BACLOFENE AGUETTANT® 0,5 mg/ml, solution injectable pour perfusion par voie intrathécale en ampoule (commercialisé depuis 2010),
- BACLOFENE AGUETTANT® 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion pour voie intrathécale en ampoule (commercialisé depuis 2010),
- BACLOFENE SUN® 0,05 mg/ml, solution injectable pour voie intrathécale (commercialisé depuis 2010),
- BACLOFENE SUN® 10 mg/20 ml, solution injectable pour perfusion par voie intrathécale (commercialisé depuis 2010),
- BACLOFENE SUN® 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion par voie intrathécale (commercialisé depuis 2010),
- BACLOFENE ZENTIVA® 10 mg, comprimé (commercialisé depuis 2007)

Le baclofène est prescrit pour soulager certains types de douleur neurogène. Il semble être plus efficace contre les douleurs paroxystiques que contre les douleurs constantes. Il est ainsi indiqué par voie orale chez l'adulte comme traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques ; des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) et d'origine cérébrale. En pédiatrie (de 6 à 18 ans), le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique des contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative) ou de la spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique

ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie et une myélite transverse (45).

La voie intrathécale est indiquée chez l'adulte et chez l'enfant de 4 à 18 ans, pour le traitement de la spasticité chronique sévère après échec des traitements anti-spastiques par voie orale (y compris le baclofène oral) et/ou EI trop importants aux doses efficaces par voie orale (45). Cette voie d'administration permet d'obtenir des doses cent fois plus élevées au niveau du LCR et une meilleure tolérance à hautes doses que par voie orale (18). La voie intrathécale permet de n'utiliser que 1 % de la dose nécessaire par voie orale et de réduire l'exposition systémique. Le baclofène est administré par *bolus*, pour être actif dans l'heure de l'injection et en perfusion continue pour avoir un effet sur plusieurs jours.

Par voie orale, la dose quotidienne optimale se situe entre 30 et 80 mg, pouvant aller jusqu'à 120 mg en milieu hospitalier. La posologie doit être ajustée individuellement. Le traitement débute avec une phase de titration débutant à 15 mg par jour, puis augmentant progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché. Le schéma posologique recommandé est le suivant :

J1 à J3 : 5 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours

J4 à J6 : 10 mg, 3 fois par jours, pendant 3 jours

J7 à J9 : 15 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours

J10 à J12 : 20 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours

De même, à l'arrêt du traitement les doses doivent être diminuées progressivement sur une à deux semaines, par paliers de 5 à 10 mg par semaine (47). L'arrêt brutal d'un traitement par baclofène risque d'engendrer un syndrome de sevrage associé à des hallucinations, des épisodes de psychose, des crises convulsives et une exacerbation de la spasticité.

Tolérance

La fréquence des EI du baclofène est très variable allant de 10 % à 75 % (49). Les EI apparaissent le plus souvent en début de traitement, lors de la phase de titration. Ils sont transitoires d'intensité modérée et nécessitent rarement l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquents, la somnolence, l'asthénie et la nausée, sont souvent transitoires et dose-dépendants et associés en partie, aux propriétés GABAergique du baclofène. Il est possible de les minimiser en ajustant les doses administrées (18,48). Les patients tolèrent souvent mal les EI du baclofène, principalement à type d'étourdissements, vertige, sédation, ataxie et hypotension, en particulier la personne âgée.

Le baclofène provoque des troubles dose-dépendants du système nerveux. A faible dose, une somnolence, une asthénie, des céphalées, une insomnie, une faiblesse musculaire, des vertiges sont observés, puis à doses plus élevées des tremblements, une confusion, des hallucinations, une dépression et des myalgies ont été notifiés. Une dépression respiratoire peut être la conséquence d'un relâchement musculaire trop important. Le baclofène doit être utilisé avec prudence chez les patients en insuffisance respiratoire. Plus rarement, une xérostomie, une dysgueusie, des troubles de l'élocution et de la coordination, une excitation, une paresthésie, une dysarthrie et des acouphènes ont été rapportés.

Les patients traités par baclofène présentent des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation, vomissements, diarrhées et plus rarement de douleurs abdominales et d'anorexie. La tolérance digestive du baclofène peut être améliorée par une prise concomitante d'aliments. Le baclofène est suspecté d'augmenter l'acidité gastrique et une prise pendant les repas peut atténuer cet effet. L'administration de baclofène doit être évitée chez les personnes souffrant d'ulcère gastrique.

Des troubles cardiovasculaires ont été signalés sous baclofène : des hypotensions, une baisse du débit cardiaque et rarement des dyspnées, des palpitations, des douleurs à la poitrine et des syncopes. Les personnes souffrant de troubles vasculaires cérébraux tolèrent moins bien le baclofène.

Les examens biologiques sous baclofène ont montré une élévation des transaminases et des phosphatases d'origine hépatique ainsi que de la glycémie sous un traitement par baclofène. En conséquence, les patients atteints d'une pathologie hépatique ou de diabète doivent être suivis avec prudence avec des contrôles réguliers de leur biologie. Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée compte tenu de l'élimination principalement rénale du baclofène.

La prise de baclofène doit être réalisée avec prudence chez certains patients à cause du risque d'exacerbation des symptômes sous-jacents. Le seuil épileptogène peut être abaissé avec un risque de crises chez les patients épileptiques. Des hallucinations et une confusion peuvent survenir chez des patients avec des antécédents psychiatriques. Une rétention urinaire peut être observée chez des patients présentant une hypertonie sphinctérienne de la vessie. Chez les patients asthmatiques, le baclofène risque de provoquer une bronchoconstriction (50). Certains patients présentent paradoxalement une spasticité musculaire accrue après la prise de baclofène.

D'autres effets secondaires à la prise de baclofène ont été observés, tels que des troubles de la vision et de l'accommodation ; des réactions cutanés (éruptions, prurit, urticaire, hyperhydrose) ; des troubles urinaires ; des œdèmes à la cheville ; un gain pondéral et une dysfonction érectile avec une incapacité à éjaculer.

La prise concomitante d'alcool et/ou d'autres dépresseurs du SNC doit être évitée car leurs actions sont susceptibles d'exacerber les effets centraux du baclofène (18,46,48,49).

Aucun effet tératogène n'a été détecté après administration de baclofène chez la femme enceinte. Des cas isolés d'exposition *in utero* au baclofène ont été rapportés. Le suivi de 39 femmes dont 38 ayant pris du baclofène pendant le premier trimestre de leur grossesse a mis en évidence deux cas d'anomalies congénitales, une duplication rénale chez un nouveau-né et une anencéphalie chez un fœtus. Quatre anomalies du développement néonatal ont été rapportées avec des myoclonies, des tremblements et/ou un syndrome de détresse respiratoire. Un cas de convulsion attribué à un syndrome de sevrage au baclofène a été observé au septième jour de vie d'un nouveau-né d'une mère traitée par baclofène durant toute sa grossesse à 80 mg/j. Plusieurs cas de grossesses menées avec succès sans aucunes

anomalies ont été rapportés chez des femmes recevant du baclofène par voie intrathécale, avec un faible passage systémique. Compte tenu des données précliniques et cliniques, le baclofène ne doit être prescrit chez la femme enceinte que si le bénéfice thérapeutique justifie le risque pour le fœtus et la voie intrathécale doit être privilégiée. Il n'existe pas d'EI connus chez l'enfant allaité par une mère traitée par baclofène. En l'absence de données suffisantes, la prise de baclofène pendant l'allaitement est à éviter. Dans le cadre d'une administration de baclofène à la mère, une surveillance du nouveau-né est à assurer pour prévenir d'éventuels signes de sevrage (18,45,48).

Profil toxicologique

Données précliniques

Les données de sécurité préclinique du baclofène sont précisées dans sa monographie. L'étude de la toxicité à doses répétées chez la Rate a montré l'augmentation de la survenue de kystes ovariens et du volume des glandes surrénales à la dose maximale testée (50 à 100 mg/kg), sans pertinence clinique.

Le baclofène ne présente ni de potentiel génotoxique ni d'effet cancérogène.

Les études de reprotoxicité n'ont pas montré d'EI significatifs sur la fertilité et le développement post-natal chez les rats à des doses correspondant au double de la dose maximale administrée par voie orale estimée chez le sujet adulte. A des doses maternotoxiques, soit plus de 8 fois la dose orale maximale chez l'adulte, ont été associées une augmentation de la fréquence des hernies abdominales chez les fœtus des rates et des anomalies de l'ossification avec un retard de croissance, chez les fœtus des rates et des lapine (18,46,48,50).

Overdose

Une overdose de baclofène provoque une dépression du SNC semblable aux autres agonistes GABA. On peut apercevoir des symptômes à partir d'une prise de 50 mg mais le seuil de toxicité est désormais fixé à la dose journalière de 300 mg.

L'étiologie principale d'intoxication au baclofène par voie orale est le non-respect des posologies, suite à une erreur médicale ou à une mauvaise observance du patient. Le baclofène est un médicament à marge thérapeutique étroite et sa prescription est individu dépendante, ce qui rend son utilisation sensible en termes d'atteinte du seuil toxicologique.

Une intoxication au baclofène affecte principalement le SNC et le système musculaire. Les signes cliniques d'un surdosage correspondent à une inhibition neuronale avec une somnolence, des vertiges, des troubles de l'accommodation, des nausées, des vomissements et des diarrhées, des hallucinations et des troubles de la conscience. Une hypotonie musculaire et une aréflexie entraîne un risque de dépression respiratoire pouvant aller jusqu'au coma avec une paralysie des muscles respiratoires due à une décontraction musculaire exacerbée. Paradoxalement, on peut observer des convulsions, un état de mal épileptique ou une hyperéflexie.

D'autres manifestations sont possibles comme une hypersalivation, des troubles de l'accommodation visuelle, une modification de l'électroencéphalogramme (EEG), des troubles du rythme cardiaque, de la conduction et de la tension artérielle. On constate également des cas d'hypothermie, de rétention urinaire et de rhabdomyolyse en conséquence des effets précédents. L'investigation biologique peut révéler une élévation de la glycémie et des taux de lactates déshydrogénases (LDH), transaminases et phosphatases alcalines d'origine hépatique. Une évolution fatale des overdoses au baclofène est rare (51). La prise concomitante d'autres substances dépresseurs du SNC telles que l'alcool, le diazépam et les antidépresseurs tricycliques risque de potentialiser les effets pharmacologiques du baclofène donnant lieu à une somnolence, une sédation et une hypotonie musculaire plus sévère.

La conduite à tenir est l'arrêt immédiat du baclofène et une prise en charge hospitalière. Le traitement est symptomatique, il n'existe pas d'antidote spécifique. Un lavage gastrique ou

l'usage du charbon actif est préconisé dans la première heure de l'intoxication. Un débit urinaire élevé doit être maintenu et, si besoin, un diurétique peut aider à éliminer le baclofène. Une hémodialyse est indiquée dans les intoxications graves accompagnées d'insuffisance rénale. En cas de convulsions, l'administration de diazépam en intraveineuse doit être réalisée avec prudence pour éviter d'exacerber les symptômes liés à l'effet GABAergique (18,46,51).

Syndrome de sevrage

Après une administration au long court, l'arrêt brutal du baclofène entraîne un syndrome de sevrage dû au phénomène de tolérance. Les symptômes apparaissent dans les 24 à 48 heures dans le cas d'une administration intrathécale et dans les 3 à 4 jours pour une prise *per os.* La cause principale de ce syndrome étant le non-respect des paliers de posologies lors de l'arrêt du traitement. Un traitement par baclofène doit être progressivement arrêté sur une à deux semaines, sauf en cas d'EI grave nécessitant l'arrêt immédiat.

Ce syndrome de sevrage s'explique par une levée d'inhibition entraînant la libération de dopamine. La symptomatologie du syndrome de sevrage du baclofène se caractérise par des hallucinations, une confusion, une agitation, des troubles de la conscience (*delirium*), une insomnie, une anxiété, une tachycardie et une spasticité. Chez quelques patients recevant du baclofène par voie intrathécale, le syndrome de sevrage peut mettre en jeu le pronostic vital avec un fort rebond de la spasticité, une rigidité, une hypertension avec un risque de rhabdomyolyse, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale et de coagulation intra-vasculaire disséminée. La vulnérabilité au syndrome de sevrage est partiellement définie par la durée du traitement : un traitement chronique au baclofène augmente le risque de sévérité de la symptomatologie (52).

Les diagnostics différentiels sont l'hyperréflexie autonome, l'hyperthermie maligne et le syndrome malin des neuroleptiques. Paradoxalement, les tableaux cliniques d'une intoxication et d'un sevrage au baclofène sont similaires.

Le traitement correspond à la ré-administration du baclofène à la même dose et avec la même voie d'administration que lors de l'arrêt. En cas de complication, la prise en charge consiste à maintenir les fonctions vitales et à co-administrer du diazépam en intraveineuse. Le syndrome de sevrage au baclofène est parfois similaire à un syndrome sérotoninergique, causé par certains médicaments tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et qui regroupe des symptômes divers comme une agitation, une hyperthermie, une sudation, une hyperréflexie, des tremblements, des diarrhées... Quelques cas individuels ont révélé, suite à une administration intrathécale en pédiatrie, l'efficacité de la cyproheptadine, un antihistaminique H1 avec une activité anti-sérotoninergique, dans la prise en charge du syndrome de sevrage au baclofène lorsqu'il est similaire à un syndrome sérotoninergique (53,54).

Les recherches portant sur le baclofène dans la dépendance à l'alcool

Revue des études précliniques

Les modèles animaux pour les études précliniques sur la dépendance à l'alcool proviennent soit de lignées génétiquement sélectionnées pour leur préférence envers l'alcool soit d'animaux ayant acquis leur préférence par apprentissage. Le modèle génétique est issu d'une sélection d'animaux mis en situation de consommation d'alcool ou d'eau et identifiés avec un phénotype de préférence pour l'alcool puis accouplés sur plusieurs générations. Le modèle le plus utilisé pour représenter l'alcoolisme est la lignée de Rat SP-SNP (*Sardinian alcohol preferring - Sardinian non alcohol preferring*). Les variations entre cinq lignées établies suggèrent que des génotypes différents contrôlent la préférence pour l'alcool. D'autre part, une préférence pour l'alcool peut être acquise par apprentissage. Dans ce cas, l'obtention d'alcool est associée soit à une quantité de travail donnée, soit à un environnement particulier (55). Les rats sont conditionnés pour s'auto-administrer l'alcool *via* deux bouteilles mises à disposition (alcool *versus* boisson sucrée) ou par l'intermédiaire d'un système de levier actif, distribuant l'alcool. La première méthode donne un accès libre à l'alcool et fournie des données concernant les effets du baclofène sur la consommation de boisson. Dans la seconde méthode, le Rat doit fournir l'effort de presser le levier pour avoir de l'alcool. Ainsi, on obtient des informations concernant les effets du baclofène sur les propriétés de renforcement de l'alcool. Depuis les années 90, les effets du baclofène sur le sevrage alcoolique et sur le comportement lié à la dépendance à l'alcool sont étudiés chez l'Animal rendu dépendant à l'alcool.

En 1991, une étude de File SE *et al*. suggère l'efficacité du baclofène (1,25 et 2,5 mg/kg) dans la diminution de l'anxiété et les tremblements engendrés par le sevrage de l'alcool chez le Rat dépendant à l'alcool, sans effets sédatifs (56). En 2000, une étude de Colombo G *et al.* réalisée chez le Rat Wistar dépendant à l'alcool montre qu'une administration intrapéritonale de baclofène à la dose de 20 mg/kg diminue l'intensité des signes du syndrome de sevrage alcoolique sans effets sédatifs marqués (57). En 2007, l'équipe de Knapp DJ *et al.* confirme l'efficacité du baclofène à bloquer la réduction des interactions sociales induites par le stress et l'anxiété du sevrage alcoolique chez le Rat (58).

En 2002, Colombo *et al*. mettent en évidence que l'administration de baclofène, à 3 mg/kg chez le Rat SP, prévient la consommation d'alcool en supprimant l'appétence des rats pour l'alcool (59). L'équipe de Colombo G *et al.* propose un modèle pour étudier l'efficacité du baclofène dans la prévention des rechutes suite à un sevrage alcoolique chez le Rat. Leur modèle est basé sur la mesure de l'augmentation de la consommation d'alcool après une période de privation. En 2003 et 2006, leurs résultats montrent qu'une administration intrapéritonéale de baclofène (1 ; 1,7 et 3 mg/kg) supprime, de façon dose-dépendante l'augmentation de la consommation d'alcool sur les premières heures chez le Rat SP (60,61).

En 2005, Maccioni *et al.* démontrent, chez le Rat SP, l'efficacité dose-dépendante du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool jusqu'à 80 % comparé à une solution saline *via* le système de levier, à des doses non sédatives de 1,7 et 3 mg/kg (62). Avec la même procédure, la même équipe montre que le baclofène diminue la recherche d'alcool induite chez le Rat avec un accès à l'alcool associé à des *stimuli* sensoriels. Leurs résultats indiquent que le baclofène diminue de 60 % la réponse des rats au levier actif et augmente le temps de latence avant la première réponse, suite à une phase d'abstinence (63). Une étude réalisée chez le Rat Wistar non dépendants et rendus dépendants à l'alcool par exposition aux vapeurs, est réalisée par Walker and Koob en 2007. Dans cette étude, le baclofène, jusqu'à 4 mg/kg en intrapéritonéale, diminue l'appétence pour l'alcool dans les deux populations. De plus, la sensibilité au traitement est accrue chez les rats exposés de façon chronique à l'éthanol, ce qui confirme le rôle important des récepteurs $GABA_B$ dans la pathologie étudiée (64).

En 2009, l'équipe de Moore *et al.* publie une approche différente pour étudier l'efficacité du baclofène. En administrant ce dernier au niveau de l'ATV antérieure de souris C57BL/6J, ils observent une réduction de leur consommation impulsive d'alcool (65).

Les études portant sur l'utilisation du baclofène menées chez l'Animal dépendant à l'alcool suggèrent une efficacité dose-dépendante du baclofène à réduire la consommation d'alcool, ses propriétés addictives et à atténuer le syndrome de manque, les comportements liés à la consommation et à la recherche d'alcool (66,67).

Les agonistes GABAergiques ont été étudiés simultanément avec des modulateurs allostériques positifs des récepteurs $GABA_B$. Certains composés comme le CGP 7930, le GS 39783 ou le BHF 1765 potentialisent l'action du GABA sur ses récepteurs par un mécanisme allostérique, en se fixant sur un site indépendant des récepteurs $GABA_B$. Maccioni *et al*. montrent que le baclofène supprime de façon non spécifique les propriétés addictives de l'alcool et du sucrose, lorsque le modulateur allostérique GS39783 supprime spécifiquement celles de l'alcool. Ces résultats montrent une contribution différente des sites de liaisons aux récepteurs GABAergiques (68). D'autres résultats de la même équipe confirment une efficacité, similaire au baclofène, des modulateurs allostériques BHF177, CGP7930 et GS39783 à réduire les propriétés addictives de l'alcool chez le Rat (69).

Ces résultats confirment le rôle du GABA et l'implication de ses récepteurs $GABA_B$ dans les comportements liés à la consommation d'alcool chez l'Animal dépendants à l'alcool.

Hypothèses mécanistiques

Plusieurs théories ont été émises concernant le mécanisme d'action du baclofène. Il serait capable d'inhiber l'activation dopaminergique au niveau de l'ATV et du noyau accumbens.

Le Dr. Ameisen a proposé l'hypothèse selon laquelle l'alcoolisme est lié à un défaut de gammahydroxybutyrate (GHB) et le baclofène compenserait ce déficit par son action agoniste sur les récepteurs $GABA_B$ (70). Il aurait alors un effet thérapeutique sur les symptômes de la dépendance par une diminution de l'envie de consommer (anti-craving) et des effets sédatif, anxiolytique et myorelaxant.

Le Dr. de Beaurepaire émet l'hypothèse selon laquelle le baclofène diminuerait l'envie irrésistible de consommer en agissant sur les structures de mémorisation. Il stimulerait les récepteurs $GABA_B$ au niveau de l'amygdale et inhiberait la transmission glutamatergique (71).

Les études en cours ont pour objectif de caractériser le mécanisme d'action du baclofène et d'identifier les facteurs prédisposant le patient à répondre ou non au traitement par

baclofène. L'équipe de Leggio *et al*. publie en 2013, une étude clinique pilote, en double *insu,* sur 14 sujets alcoolo-dépendants, pour étudier la relation entre l'effet du baclofène et certains facteurs individuels des patients, dont le polymorphisme génétique. Les premières observations indiquent que la réponse au baclofène serait variable suivant le polymorphisme génétique du récepteur DRD4 à la dopamine, dont la relation à l'envie de consommer de l'alcool est établi, et de la région promotrice 5-HTTLPR du transporteur à la sérotonine, étudié suite à l'hypothèse d'une action du baclofène sur le système sérotoninergique (72).

Revue des études cliniques

L'évaluation du baclofène dans le contexte de l'alcoolo-dépendance a été menée chez l'Homme, en parallèle des résultats prometteurs obtenus chez le rongeur.

La première étude clinique menée chez 90 patients, a montré l'efficacité du baclofène, supérieure au placebo et égale au diazépam et à l'amitriptyline, à réduire l'anxiété chez des patients alcooliques (73). A la suite, des études cliniques préliminaires ont été menées chez une dizaine de sujets, à faibles doses (de 10 mg/jour à 30 mg/jour) pour estimer l'efficacité et la tolérance du baclofène dans ce contexte thérapeutique, ainsi que pour affiner le design des études et le choix des critères d'évaluation. Parmi eux, l'évaluation de l'envie irrésistible de boire (craving) à l'aide de l'Alcohol Craving Scale (ACS) ou de l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) ; de l'abstinence à partir d'une auto-évaluation ou du nombre de jours d'abstinence (AD) ; du niveau de consommation avec le nombre de jours avec une consommation à haut risque (HDD) ; des marqueurs biologiques de l'addiction à l'alcool (ex : les enzymes d'origine hépatique) ou du nombre de verres standards par jour. Dans la première étude non comparative d'Addolorato *et al.,* l'efficacité du baclofène a été évaluée par l'ACS et les jours d'abstinence chez 10 patients alcooliques. Après un mois de traitement, la prise de 30 mg/jour de baclofène a permis à 8 hommes sur 10 d'être abstinents avec une disparition du craving (74). Dans une étude non comparative réalisée sur 5 patients présentant un syndrome de sevrage alcoolique (AWS), l'effet d'une administration unique de 10 mg de baclofène a été évalué à l'aide du Clinical Institute Withdrawal Assessment (CIWA-Ar), un score permettant de quantifier les symptômes physiques liés au sevrage. Les

résultats indiquent que le baclofène a permis de supprimer ces symptômes en quelques heures chez tous les patients (75). La même équipe rapporte en 2003 le succès d'une administration de baclofène chez un patient présentant un *Délirium tremens* (76). Lors d'une étude rétrospective publiée en 2007, Stallings *et al.* montre l'efficacité du baclofène à prévenir un syndrome de sevrage alcoolique chez 12 patients parmi 17 sujets à risque inclus, soit un taux de succès de prophylaxie de 86 % (77).

Les études cliniques ont gagné en puissance statistique en étant menées chez l'homme et la femme, avec un plus grand nombre de volontaires et un design comparatif en double *insu*, randomisé, *versus* placebo ou un traitement de référence. En 2006, Addolorato *et al.* mènent une étude comparative chez 37 patients présentant un syndrome de sevrage alcoolique. Les résultats évoquent l'absence de différence significative entre le baclofène (30 mg/jour) et le diazépam (traitement de référence) dans le traitement du sevrage alcoolique (78). En 2002, Addolorato *et al.* publient une étude, en double *insu versus* placebo, chez 39 patients alcoolo-dépendants dont les résultats montrent la capacité du baclofène (30 mg/jour) à réduire l'envie irrésistible de boire et la consommation d'alcool. A l'issue des 30 jours de traitement, le nombre de patients abstinents était de 70 % dans le groupe baclofène *versus* 21 % dans le groupe placebo (79). Une seconde étude réalisée en double *insu*, par une équipe du Pr. Addolorato, compare la prise de baclofène à 30 mg/jour et 60 mg/jour *versus* placebo chez 42 patients alcoolo-dépendants. Les résultats sont non probants sur la consommation quotidienne à haut risque et les jours d'abstinence, pouvant être expliqués par un manque de puissance statistique. A partir du suivi des mêmes patients, une seconde analyse conclut à une réduction de 53 % du nombre de verres consommés par jour pour les patients avec 30 mg/jour de baclofène et de 68 % dans le groupe traité par 60 mg/jour de baclofène. Cette observation démontre l'effet dose-dépendant du baclofène. La tolérance du baclofène est correcte, aucun effet sérieux, sévère ou inattendu n'est rapporté. Un patient seulement, présente un tableau de fatigue, de douleurs musculaires, de faiblesse et de somnolence ayant disparu avec la diminution des doses (80).

En 2014, Yamini *et al*. publient une étude rétrospective réalisée sur un an portant sur 35 patients traités par baclofène (30 mg/jour) dont 14 avec une hépatite alcoolique. Les patients sont devenus abstinents à 97 %, les paramètres hépatiques se sont améliorés et le

baclofène a été bien toléré (81). En 2007, lors d'une étude réalisée en double *insu*, baclofène *versus* placebo, Addolorato *et al.* évaluent le taux de rechute et le craving chez 84 patients alcoolo-dépendants souffrant de cirrhose hépatique pendant douze semaines. Les résultats montrent un taux de rechute plus élevé dans le groupe placebo et un score OCDS diminué dans les deux groupes. Le baclofène semble favoriser l'abstinence chez une population atteinte de cirrhose hépatique, avec une bonne tolérance (82). En 2010, les résultats d'une étude conduite en double *insu*, baclofène (30 mg/j) *versus* placebo, par Garbutt *et al.* chez 80 patients alcoolo-dépendants sur douze semaines, ne montrent pas de supériorité du baclofène concernant la consommation quotidienne d'alcool et les jours d'abstinence, seule l'anxiété est significativement réduite (83). Ces résultats soulèvent l'idée que le niveau de dépendance des patients et leurs pathologies associées influencent l'efficacité du baclofène. Il semble que chez des patients souffrant d'une cirrhose hépatique, le bénéfice thérapeutique du baclofène est retrouvé à des doses plus faibles. Les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique du baclofène ne permettent pas d'expliquer cette observation. Il est néanmoins possible qu'une pathologie hépatique affecte le système rénal et impacte la cinétique du médicament (84). Des études sont en cours pour enrichir les données disponibles concernant le profil pharmacologique du baclofène chez des patients alcooliques souffrant de pathologies hépatiques (85).

Une revue d'Addolorato, Legio *et al.* publiée en 2009, présente, à partir des travaux sur le baclofène, une discussion sur le lien entre l'alcoolisme et l'anxiété avec l'implication commune des récepteurs $GABA_B$, et démontre le besoin d'investiguer chez des sous-populations de patients alcooliques (86). Une revue publiée en 2005 par Addolorato *et al.* indique que la tolérance des patients alcooliques pour les effets sédatifs du baclofène est correcte, que ce soit en association avec l'alcool ou lors d'une période d'abstinence (87).

En 2009, Evans SM *et al.* évaluent la tolérance du baclofène en association avec l'alcool dans une étude réalisée en double *insu*, *versus* placebo, chez 18 consommateurs à haut risque. Les chercheurs concluent que le baclofène ne potentialise pas les effets de l'alcool ; leur association ne modifie pas la tolérance du baclofène et ce dernier ne présente pas de propriétés addictives (88).

Avec une moindre puissance statistique mais à de fortes doses, des cas individuels ont été rapportés. Le plus célèbre étant celui du Dr. Ameisen, cardiologue, qui s'est auto-administré du baclofène à une dose moyenne de 120 mg/jour et maximale de 270 mg/jour (89). Il devient abstinent après neuf mois de traitement et précise que le baclofène lui a permis de "supprimer son craving et tous les signes de l'alcoolo-dépendance et de contrôler une anxiété comorbide réfractaire". Il publiera, en 2008, un livre intitulé "Le dernier verre" pour défendre la prescription du baclofène dans la dépendance à l'alcool. Un second cas rapporte qu'un traitement à des doses allant jusqu'à 140 mg/jour de baclofène chez un patient en échec thérapeutique, lui a permis d'obtenir une consommation d'alcool occasionnelle et médicalement contrôlée sur plusieurs mois, avec une bonne tolérance (90).

Le Dr. Ameisen et le Dr. de Beaurepaire ont mené en 2010, un essai ouvert conduit sur 130 patients alcoolo-dépendants, traités avec du baclofène et suivis pendant trois mois. Les doses de baclofène sont prescrites progressivement jusqu'à obtention de l'effet recherché (diminution ou suppression de l'appétence pour l'alcool). Les résultats indiquent que les doses vont de 15 mg/jour à 300 mg/jour avec une moyenne de 145 mg/jour. A l'issue des trois mois, 88 % des patients ont arrêté ou diminué fortement leur consommation d'alcool (91). Dans une étude rétrospective de Rigal *et al.,* publiée en 2012, évaluent le niveau de consommation d'alcool chez 132 patients à haut risque, traités avec de fortes doses (posologie moyenne de 129 mg/j) de baclofène. Après un an, 43 % des patients sont abstinents et 15 % consomment de l'alcool avec un faible risque associé. Le baclofène diminue l'anxiété associée. La tolérance est correcte, 86 % des patients présentent des effets secondaires, pour la majorité temporaires et apparus durant la phase de titration ou lors d'association avec l'alcool. Les principaux EI relevés sont connus : somnolence, fatigue, insomnie, vertige et troubles digestifs (92). Egalement publiée en 2012, une étude de cohorte de 100 patients, conduite par le Dr. de Beaurepaire et son équipe, a permis d'évaluer sur deux ans le niveau de risque associé à la consommation d'alcool des patients sous baclofène, sans dose limite. L'efficacité du baclofène a été mesurée sur déclaration des patients concernant leur consommation et leur envie de consommer de l'alcool. Les résultats montrent l'efficacité du baclofène (dose moyenne de 147 mg/jour) à diminuer l'envie de consommer de l'alcool. Egalement, ils mettent en évidence une relation significative entre la quantité d'alcool consommée avant l'étude et la dose maximale de

baclofène nécessaire, ainsi qu'un lien entre l'existence d'un trouble mental et un manque d'efficacité du baclofène. Les auteurs précisent que les EI représentent parfois une limite au traitement et peuvent être atténués par une diminution de la dose (93). Avec une certaine subjectivité, ces séries empiriques suggèrent une balance bénéfice/risque favorable du baclofène administré chez des patients alcoolo-dépendants volontaires.

En conclusion, l'efficacité et la tolérance du baclofène sont prometteurs dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance. Lors des études cliniques, pour une population sélectionnée, le baclofène s'est révélé capable d'induire la rémission des symptômes de sevrage alcoolique ; d'atténuer les symptômes liés à l'envie irrésistible de consommer (anti-craving) ; de réduire la prise d'alcool ; de favoriser l'abstinence et de traiter l'anxiété associée. Le baclofène présente une bonne tolérance et les effets observés sont pour beaucoup transitoires et liés à la phase de titration. La prise de baclofène semble favorable chez des patients atteints de pathologies hépatiques sévères ou en association avec la prise d'alcool. De plus, le baclofène ne présente pas de propriétés addictives, contrairement aux benzodiazépines utilisées dans le sevrage alcoolique (94).

Les nouveaux enjeux pour les chercheurs sont (95,96) :

- d'évaluer l'efficacité du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants en fonction de leur niveau de risque de consommation,
- d'identifier les sous-populations de patients alcooliques avec une meilleure réponse au traitement et les facteurs de variabilité correspondant (pharmacogénétique, génotypes...),
- d'étudier les fortes doses de baclofène qui posent des difficultés, notamment lors d'études réalisées en double *insu* compte tenu des effets sédatifs observés,

En 2014, une méta-analyse réalisée au CRPV de Saint-Etienne confirme la nécessité de nouvelles études homogènes en observant que les données disponibles à partir des études cliniques randomisées ne permettent pas de conclure de façon solide, à une efficacité du baclofène dans le maintien d'une abstinence chez des patients alcoolo-dépendants (97).

Exemples d'études en cours : Bacloville et Alpadir

L'étude Bacloville intitulée « Traitement de l'alcoolisme. Essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double *insu* pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène *versus* placebo », est coordonnée par le Pr Jaury et promue par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) (98). L'essai a été autorisé en Avril 2012 puis les inclusions se sont déroulées de Mai 2012 à Juin 2013 et au total 320 patients y ont participé. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IIb ayant pour objectif principal d'évaluer, à l'aide d'un auto-questionnaire, l'efficacité du baclofène sur la proportion de patients avec une consommation à faible risque ou une abstinence totale, selon les recommandations de l'OMS (20). Dans un second temps, l'étude a pour but de déterminer la posologie optimale ; d'évaluer la tolérance (en différenciant les évènements dus au médicament, à l'arrêt de l'alcool ou à l'association des deux substances) et la qualité de vie sous baclofène. La biologie est également suivie. Enfin, l'étude aidera à caractériser les populations de patients alcooliques à l'aide des échelles d'anxiété (HAD), d'envie de boire (OCDS), de la dépendance ; des critères du DSM-IV et d'un prélèvement ADN. Les doses de baclofène prescrites sont comprises entre 15 mg/jour et 300 mg/jour. Le design choisi pour cette étude a pour ambition de se rapprocher au mieux de la réelle prise en charge des patients alcooliques avec le baclofène. Cet essai défend des nouveaux paradigmes sur cette prise en charge. Le premier est que l'abstinence totale n'est pas indispensable pour traiter les problèmes d'alcoolisme et le second que l'on peut aussi soigner les patients non dépendants ayant un problème avec l'alcool (consommation à haut risque selon les normes de l'OMS (20)). Le troisième est de montrer l'efficacité du baclofène à obtenir l'indifférence à l'alcool mais comme aucun critère d'évaluation n'est défini pour cet objectif, il n'a pas été intégré à l'étude Bacloville. Les résultats seront publiés en début d'année 2015.

La seconde étude clinique en cours, Alpadir promue par Ethypharm® et coordonnée par le Pr. Reynaud. Elle a obtenu l'autorisation de l'ANSM en Octobre 2012 (99). C'est un essai multicentrique, randomisé réalisé en double *insu versus* placebo. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du baclofène, à la dose cible de 180 mg/jour, dans le maintien de l'abstinence. Le traitement est initié à l'hôpital après le sevrage et se poursuit pendant vingt semaines chez des patients alcoolo-dépendants bénéficiant d'un accompagnement

biopsychosociale BRENDA. Ce dernier correspond à une approche globale pour intégrer le traitement médicamenteux à la prise en charge psychosociale, basée sur l'évaluation des besoins du patient, les conseils associés et l'évaluation des résultats notamment l'observance thérapeutique (100). Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la durée d'abstinence ; des caractéristiques de consommation en cas de non-abstinence ; de l'envie de boire ; de la qualité de vie ; de la biologie et de la tolérance. Cette seconde cohorte a des critères d'exclusions plus sévères que l'étude Bacloville, ce qui l'éloigne des conditions « réelles » de traitement. Le baclofène (Xylka®) délivré pour cette étude est une nouvelle formulation en comprimé de 20 mg à libération prolongée. Les résultats sont attendus pour la fin de l'année 2014.

L'utilisation hors-AMM du baclofène en France

Etat de la prescription du Baclofène

L'usage hors-AMM d'un médicament correspond à une utilisation en dehors des indications, des posologies, de la fréquence ou de la durée d'utilisation citées dans le cadre de son autorisation. La prescription hors-AMM n'est pas interdite. Une dérogation est possible si les données acquises de la science sont un argument solide et si le patient n'encours pas de risque injustifié. Le choix d'une utilisation hors-AMM est sous la responsabilité du prescripteur. A l'inverse, les lois ne citent pas de responsabilité du professionnel de santé en l'absence de prescription hors-AMM lorsque l'efficacité est avérée.

Depuis 2006, le baclofène est utilisé en France dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique et dans le maintien de l'abstinence (50). Les premiers signaux d'utilisation du baclofène à hautes doses dans le traitement de l'addiction à l'alcool datent de 2008 et coïncident avec la publication, cette même année, du livre « Le dernier verre » du Dr. Ameisen. Depuis, l'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool a augmenté et dépasse le nombre de prescriptions dans le cadre de son AMM, comme le montrent les chiffres de l'assurance maladie (figure 7). Selon ces derniers, plus de 50 000 patients ont été traités par baclofène et 7 000 médecins l'ont prescrit en dehors de son AMM.

En 2012, l'utilisation du baclofène se partage à 30 % dans son indication sous AMM en neurologie et 70 % en psychiatrie dans l'alcoolo-dépendance (101).

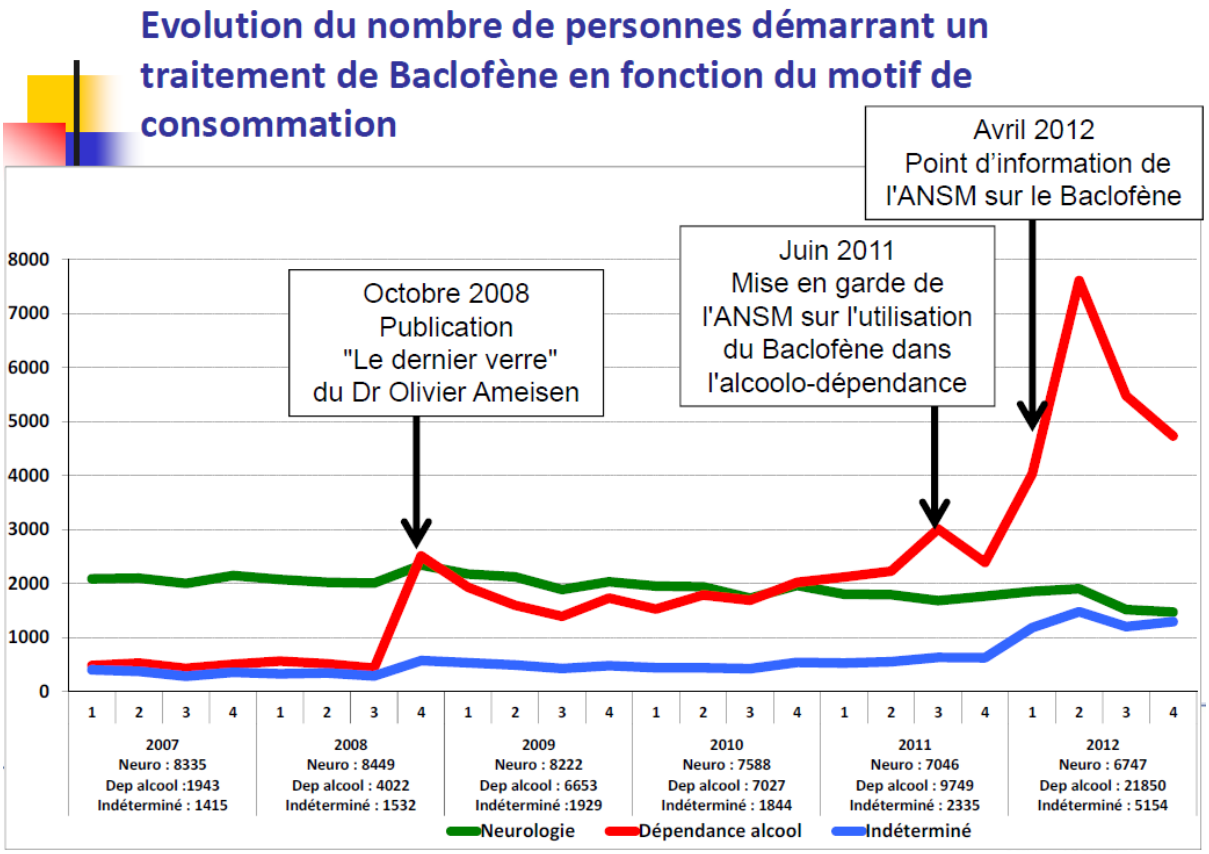


Figure 7 : Nombre de patients démarrant un traitement de baclofène en fonction du motif de consommation entre 2007 et 2012 (102)

Le souhait des patients et des professionnels de santé d'un accès réglementé au baclofène dans l'alcoolo-dépendance est connu (103). Lors de son point d'information publié en Avril 2012, l'ANSM évoque l'intérêt du futur dispositif de la RTU pour encadrer cette utilisation. Le 4 Juillet 2013, la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque a émis un avis positif pour la RTU du baclofène dans la dépendance à l'alcool (6). Suite à son instruction, la RTU du baclofène est applicable depuis le 14 Mars 2014.

En Juin 2014, Rolland *et al.* publient une enquête nationale sur la position des médecins vis-à-vis de la prescription du baclofène. Un panel de 296 médecins est sélectionné, dont 59,4 % adhèrent à la SFA. Parmi eux, 74,6 % déclarent prescrire du baclofène à forte dose, 109,5 mg/j en moyenne, majoritairement en seconde ligne de traitement. Par ailleurs, 54,3 % d'entre eux estime qu'il est plus efficace que les traitements autorisés et 62,8 % le considère plus sûr en termes de sécurité. Les médecins qui ne prescrivent pas sont dissuadés par le manque de données scientifiques et d'autorisation de mise sur le marché (104).

Addictovigilance et Toxicovigilance du baclofène

Le Comité de Coordination de ToxicoVigilance (CCTV) a rapporté une augmentation, en 2009 et 2010, des cas d'exposition et des cas sévères impliquant le baclofène, compatible avec un impact de la sortie de l'ouvrage du Dr. Ameisen (105). En 2009, le CCTV a analysé les cas d'exposition au baclofène, de 2003 à 2007, notifiés aux Centres AntiPoison et de ToxicoVigilance (CAPTV). L'analyse a montré la proportion élevée des accidents de la vie courante et des erreurs thérapeutiques, probablement liés à l'augmentation progressive des doses. Les expositions étaient symptomatiques dans environ 40 % des cas. Les premiers signes neurologiques apparaissent à partir de 30 mg avec une somnolence, puis à 50 mg avec des hallucinations, des confusions et des délires et au-delà de 200 mg avec des comas et des convulsions, dans des contextes suicidaires (105).

Une analyse préliminaire des dossiers saisis dans le Système d'Information des Centres Antipoison (SICAP), de 2008 à 2013, a été présentée au CTPV le 15 Avril 2014. Le CAPTV de Toulouse a dénombré 1117 cas d'exposition, dont 296 chez des patients alcoolo-dépendants chez qui la dose supposée ingérée est en moyenne de 457,6 mg. Les intoxications sont volontaires dans 84,5 % des cas, dont 3 % avec une issue fatale. Une polyintoxication, majoritairement avec une benzodiazépine ou de l'alcool est retrouvée dans 71,6 % des cas. Egalement signalés, des co-intoxications avec la quétiapine, un antipsychotique atypique, implique désormais une surveillance du risque de torsade de pointe. A partir d'Avril 2014, un suivi national prospectif des dossiers d'intoxications au baclofène est lancé, en collaboration avec le CRPV de Grenoble, expert du dossier, ayant pour objectif de mieux déterminer le profil de sécurité de son utilisation chez les patients alcoolo-dépendants (106).

Le réseau des CEIP-A ont été également sollicités pour le suivi national du baclofène. En 2012, les différents outils de veille n'ont pas relevé de signal inquiétant concernant les cas d'abus et de dépendance au baclofène. En 2014, le compte rendu du comité technique des CEIP-A du 5 Juin 2014, précise que le potentiel de dépendance du baclofène semble faible et le potentiel d'abus modéré. Il est indiqué que la pharmacodynamie du baclofène laisse penser qu'il peut induire un jeu pathologique. La mise en place d'un suivi nationale d'addictovigilance est proposé ainsi qu'une modification du RCP et un travail d'investigation

des cas d'abus. Le comité indique son souhait d'ajouter sur les fiches d'EI de la RTU un champs pour identifier les effets "plaisants" du baclofène (107).

Suivi national de pharmacovigilance du baclofène

Avant d'entreprendre les études cliniques requises lors d'une AMM, le baclofène a été utilisé chez l'homme dans le cadre du sevrage alcoolique. Ce processus inverse donne une certaine particularité au suivi de sa toxicité et explique la découverte de nouveaux signaux de pharmacovigilance ainsi que la nécessité de poursuivre les recherches pour améliorer nos connaissances et assurer la sécurité d'emploi du baclofène. De plus, le maniement du baclofène est difficile à cause de sa marge thérapeutique étroite et des doses élevées, adaptées individuellement, qui sont utilisées dans le traitement de l'alcoolo-dépendance afin d'obtenir des taux intracérébraux efficaces.

En Mars 2011, l'ANSM a nommé le CRPV de Grenoble responsable de la surveillance nationale de l'usage du baclofène. Ce suivi repose sur une veille de la littérature et la revue des cas de pharmacovigilance enregistrés sur une année dans la BNPV et les bases internes des laboratoires. Les chiffres de vente du baclofène sur l'année sont également pris en compte. Cette vigilance exceptionnelle permet de détecter et de confirmer des signaux liés aux fortes doses et dans un second temps d'identifier d'éventuels signes d'abus ou de dépendance, les possibles mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque.

En avril 2013, le CTPV publie le second suivi pour l'année 2012, qui montre que chez des patients motivés et dont les raisons de consommations et les risques de rechute (principalement l'anxiété et les troubles du sommeil) sont gérés, le baclofène permet une abstinence totale ou une consommation médicalement contrôlée. Le rapport du CRPV de Grenoble confirme un profil de tolérance du baclofène différent dans cette indication (49). Malgré un taux faible, les notifications d'EI du baclofène ont nettement augmenté et de nouveaux signaux sont apparus (tableau 4). Le tableau suivant liste les EI du baclofène, issus de l'analyse des 263 notifications spontanées répertoriées sur l'année 2012 (103). Le rapporteur précise que dans la majorité des cas, malgré la survenue d'EI, le traitement sous baclofène est poursuivi aux mêmes posologies.

Effets sédatifs	44	Augmentation du signal
Troubles sensitifs sensoriels	24	Fréquence rare dans le RCP et nouveau signal fort ici
Vertiges, étourdissements et troubles de l'équilibre	17	
Troubles du sommeil	14	Augmentation du signal
Abaissement du seuil épileptogène	12	Augmentation du signal
Troubles mnésiques	7	Confirmation du signal (les antagonistes $GABA_B$ sont pré-sentis pour améliorer les performances cognitives)
Céphalées	6	Peut-être liés à la diminution du volume hydrique suite à l'arrêt de la boisson
Syndrome des jambes sans repos	5	Signal constant, pas d'explication mécanistique
Sensation d'ébriété	2	Signal faible et constant lié à l'activité agoniste
Troubles visuels neurologiques	2	Nouveau signal avec le rétrécissement du champ visuel
Tremblement	1	
Fausse route	1	
Encéphalopathie hépatique	1	Connu pour les psychoactifs
Troubles dépressifs	21 (dont 5 suicides)	Augmentation du signal
Décompensation maniaque / hypomanie	14	Nouveau signal
Désinhibition euphorie	4	
Autres troubles de l'humeur	3	
Syndrome confusionnel	18	
Troubles psychotiques	6	
Syndrome de sevrage	10	Augmentation du signal. Nouveau signal avec un état proche du *Délirium tremens* alcoolique
Abus et dépendance	8	Nouveau signal
Troubles anxieux paradoxaux	3	Nouveau signal
Troubles digestifs	25	
Sécheresse buccale	16	Nouveau signal
Eruptions	11	Le baclofène n'est pas identifié comme un allergène ou un toxique cutané
Sudation excessive	10	Nouveau signal

Hypotonie musculaire	9	
Autres troubles musculaires	8	Troubles paradoxaux
Troubles ligamentaires	2	
Troubles urinaires	14	Explications pharmacologiques avec les effets sur les muscles et la localisation des récepteurs $GABA_B$
Troubles du rythme cardiaque	2	
Troubles tensionnels	5	
Allongement du QT	2	Décrit dans la littérature. A surveiller
Autres troubles cardiovasculaires	2	
Hypertriglycéridémie	3	Nouveau signal. Absence d'argument pharmacologique
Effet sur la glycémie	2	
Effets sur le poids	3	Nouveau signal. Etonnant car l'arrêt de l'alcool évite l'apport calorique associé à sa consommation
Syndrome d'apnée du sommeil	2	Nouveau signal. Peut-être dû au relâchement musculaire au niveau du carrefour oropharyngé
Troubles pulmonaires	4	
Troubles sexuels	5	Présence de récepteurs $GABA_B$ présynaptiques sur les voies réflexes au niveau de la moelle épinière sacrée
Diabète insipide	2	Nouveau signal. Interférence pharmacologique possible entre le baclofène et la sécrétion d'ADH
Troubles hépatobiliaires	2	A surveiller
Troubles oculaires	1	
Syndrome œdémateux	5	Nouveau signal
Décès inexpliqué	1	
Soif augmentée	1	
Mésusages	46	
Erreurs médicamenteuses	19	Nouveau signal. S'explique par un manque d'information du patient
Accidents	11	
Interactions baclofène-alcool	11	
Surdosages	12	Insuffisance rénale et intoxications

Tableau 4 : Liste des EI notifiés en 2012 et commentaires du CTPV d'Avril 2013

A l'issue de ce premier rapport, des mesures de minimisation du risque ont été proposées : porter attention au choix des patients éligibles au traitement ; évaluer les fonctions cognitives du patient ; respecter l'étape de titration à l'initiation du traitement à l'aide de consultations hebdomadaires ; privilégier l'éducation thérapeutique pour bien informer le patient sur les modalités de prise et d'établir le relais de prescription par le médecin généraliste, informé des particularités du traitement, une fois le patient stabilisé. En 2013, le CTPV préconisait une poursuite du suivi de pharmacovigilance du baclofène, soutenait la mise en place d'une RTU et proposait de revoir les études cliniques menées par les laboratoires titulaires de l'AMM du baclofène ainsi que d'actualiser le RCP du baclofène.

Lors de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque du baclofène dans l'alcoolo-dépendance, le 4 Juillet 2013, plusieurs points ont été discutés concernant la mise en place de la RTU :

- le choix de la posologie maximale autorisée, compte tenu des données d'efficacité à forte dose et du seuil de toxicité préalablement fixé à 200 mg/j,
- la difficulté de distinguer les EI liés au baclofène et ceux liés à la pathologie et notamment la difficulté d'utiliser cette molécule chez des patients de psychiatrie,
- l'implication des prescripteurs, qui est primordiale pour l'initiation du traitement, l'explication de la posologie avec la phase de titration, le suivi des patients selon un protocole dédié à la RTU,
- la sollicitation des professionnels de santé et principalement des médecins prescripteurs pour le recueil des données d'efficacité et de tolérance pour chacun des patients à l'aide d'un portail électronique sécurisé.

Le rapport d'expertise du CRPV de Grenoble portant sur le suivi national de pharmacovigilance du baclofène pour l'année 2013 a été présenté au CTPV, en avril 2014 (106). En 2013, 378 cas, dont 21 % grave, correspondant à 811 EI ont été notifiés, correspondant à une augmentation de 43 % par rapport à 2012. Il est indiqué que le taux de notification a augmenté de "façon modérée" compte tenu du nombre de comprimés de baclofène vendus (+ 19,5% par rapport à 2012). L'analyse rapporte qu'aucun nouveau signal n'est apparu au cours de l'année et que les posologies prescrites sont très variables. Les EI les plus souvent rapportés sont les troubles neurologiques, psychiatriques et gastro-

intestinaux. Il est noté une augmentation de la notification de troubles hétérogènes (troubles du sommeil, cognitifs, sensoriels dépressifs, musculaires...) qui peuvent être associés à une augmentation de la fréquence de ces EI dans la population ou à une meilleure notification ou une augmentation des notifications systématiques dans le cadre du système de prescription collégiale CAMTEA (décrit ci-dessous). En parallèle, une diminution de la notification de certains EI jugés préoccupants (dépression, suicide, décompensation maniaque, syndrome de sevrage), correspond peut-être à une meilleure prise en charge des patients ou à une atténuation du signal par la notification systématique des EI non graves dans le système CAMTEA ou à une diminution de la notification de ces EI. L'analyse du CRPV de Grenoble confirme le caractère dose-dépendant et individuel des EI. Le rapporteur précise qu'il existe une grande variabilité interindividuelle, notamment au niveau du passage de la BHE par le baclofène et de sa tolérance pharmacodynamique. Au niveau populationnel, aucune relation entre la posologie et la survenue d'EI n'a été confirmé. En conclusion, le profil d'EI du baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool correspond aux connaissances acquises.

Projet CAMTEA : un exemple de minimisation des risques

Le programme de Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA) est un exemple de minimisation du risque efficace. En effet, ce système de prescription a permis, d'après le suivi établi, de diminuer la gravité des EI, grâce à l'importance donnée au choix du patient et à son suivi. Les acteurs du projet CAMTEA élaborent des protocoles de prescription et de surveillance de manière collégiale, en associant des addictologues et des médecins pharmacovigilants, afin d'optimiser la prise en charge du patient (108). Par exemple, des recommandations pour prescrire le baclofène chez des patients atteints de cirrhose hépatique ont été établies (figure 7). Une prudence est nécessaire compte tenu des risques théoriques et du manque d'informations sur l'impact du baclofène sur l'état hépatique et l'impact de la pathologie sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du baclofène ainsi que sur l'influence d'une consommation d'alcool dans ce contexte.

- **absence de contre-indication systématique** de la prescription hors-AMM de baclofène chez des patients alcoolodépendants atteints de cirrhose hépatique ;

- favoriser une **augmentation très lente des doses** compte tenu du risque non exclu de survenue d'encéphalopathie hépatique ;

- **inclure systématiquement un suivi hépatologique** associé, avec échanges cliniques réguliers sur l'évolution de l'état hépatique du patient ;

- favoriser si possible une **surveillance intrafamiliale** afin de minimiser les risques inhérents à ce type de pathologie ou les risques médicamenteux (surdosage, sevrage…) ;

- respecter une **contre-indication absolue pour les patients atteints de syndrome hépatorénal**, à risques de développer une toxicité systémique ;

- notifier la présence ou l'apparition de **pathologies gastro-duodénales**, de **varices oesophagiennes** et noter le **score de Child-Pugh** dans le dossier médical, afin de faciliter la déclaration d'éventuels événements indésirables imputables au baclofène.

Figure 8 : Précautions d'emploi adoptées au sein du dispositif CAMTEA pour l'usage du baclofène pour les patients atteints de cirrhose hépatique (109)

L'état de la prescription du baclofène en France, rapporté par les systèmes de vigilance, confirme la nécessité d'une réglementation pour encadrer son utilisation hors-AMM et pour enrichir les connaissances concernant sa balance bénéfice/risque dans la dépendance l'alcool.

Partie IV : Le baclofène, candidat pour une RTU

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Définition

En France, face à l'augmentation des prescriptions non conformes à l'AMM et suite à la médiatisation de "l'affaire Mediator®", l'ANSM a établi en 2011 un nouveau cadre réglementaire : la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) décrite dans la loi du 29 décembre 2011 rectifiée par la loi du 8 Août 2014 et le décret n°2012-742 du 9 mai 2012.

La prescription d'une spécialité non conforme à son AMM est possible si une RTU est établie par l'ANSM (hors-AMM) ou en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité (hors-AMM et hors-RTU). Le signalement d'une utilisation non conforme à l'AMM doit être signalé à l'ANSM par les ministres de la santé et de la sécurité sociale, l'HAS, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), l'Institut national du cancer (Inca), les centres de référence des maladies rares (CRMR) ou les associations agrées de patients, s'ils estiment que cet usage peut donner lieu à l'élaboration d'une RTU.

La RTU est une dérogation à l'AMM pour les médicaments dont l'utilisation hors-AMM est bien établie. Elle concerne les médicaments ayant une AMM en France et dont le rapport bénéfice/risque est présumé favorable dans une nouvelle indication, pour laquelle le besoin thérapeutique est non couvert.

Les principaux objectifs d'une RTU sont :

- ✓ d'encadrer une prescription hors AMM médicalement justifiée,
- ✓ d'enrichir les connaissances sur le rapport bénéfice/risque du produit grâce au suivi des patients,
- ✓ d'encourager les laboratoires à une modification ou une extension d'AMM.

Selon l'article L. 5121-12-1 du CSP, une "recommandation temporaire d'utilisation ne peut être établie que dans l'objectif soit de remédier à un risque avéré pour la santé publique, soit d'éviter des dépenses ayant un impact significatif sur les finances de l'assurance maladie" (3). La RTU apporte un encadrement à l'usage hors-AMM et une équité d'accès au traitement. Elle place le laboratoire dans la responsabilité de l'utilisation hors-AMM de ses médicaments, qui relevait auparavant des prescripteurs. Elle rappelle que les firmes pharmaceutiques sont responsables du bon usage de leur produit et doivent signaler un usage hors-AMM.

Tout comme les ATU et les essais cliniques, la RTU permet à des patients de bénéficier d'un nouveau traitement avec un suivi particulier. Cependant, le contexte de leur mise en place ainsi que leurs exigences et leurs objectifs diffèrent (tableau 5). La RTU se distingue d'une ATU car elle concerne des médicaments bénéficiant d'une AMM dans une autre indication thérapeutique et donc déjà commercialisés en France (figure 9). L'essai clinique apporte des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. Les données recueillies dans le cadre d'une RTU peuvent s'y ajouter pour soutenir un dossier de demande d'AMM.

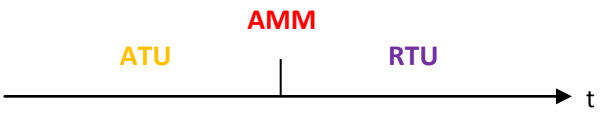


Figure 9 : Chronologie de l'ATU et de la RTU en France

La RTU est exigée par l'ANSM et appliquée par les laboratoires titulaires de l'AMM pour la molécule concernée. La RTU s'adresse à tous les patients répondant aux critères définis dans le protocole de suivi des patients. Le prescripteur s'engage à suivre son patient selon ce protocole, qui décrit les modalités de prescription, de suivi et de recueil des données d'efficacité et de tolérance. La RTU s'applique pour trois ans maximum et peut-être renouvelée.

<table>
<tr><th>ATU de cohorte</th><th>ATU nominative</th><th>Essai clinique</th><th>RTU</th></tr>
<tr><td colspan="4">Bénéficier d’un traitement innovant avec un suivi particulier,
en cas d'absence de traitement approprié ou d'échec des thérapeutiques autorisées</td></tr>
<tr><td colspan="2">Autorisation exceptionnelle d'un traitement pour des pathologies graves ou rares, sans objectif d'investigation</td><td>Etude d'un médicament dans l'objectif d'obtenir des données supplémentaires (pharmacocinétique, pharmacodynamique, efficacité, tolérance et stratégie thérapeutique)</td><td>Dérogation temporaire à l'AMM d'un médicament commercialisé en France et recueil des données d'efficacité et de sécurité dans sa nouvelle indication</td></tr>
<tr><td>Pour un groupe de patients, à la demande d’un titulaire qui s’engage à déposer une demande d’AMM</td><td>A la demande d’un médecin pour un seul patient ne pouvant pas participer à un essai clinique</td><td>A l’initiative d’un promoteur et mené par des investigateurs, sous autorisation de l’ANSM et avis favorable d’un Comité de Protection des Personnes (CPP)</td><td>Demandé par l’ANSM aux laboratoires titulaires d’une AMM pour le produit concerné et pour une population de patients définie selon des critères de prescription et des contre-indications</td></tr>
<tr><td colspan="2">Accordée pour un an
Renouvelable</td><td>Durée définie suivant le schéma de l'étude</td><td>Accordée pour trois ans maximum
Renouvelable</td></tr>
<tr><td colspan="4">Peut-être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM</td></tr>
<tr><td>Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d’informations</td><td>Alliance thérapeutique entre le médecin et le patient</td><td>Protocole d’étude</td><td>Protocole de suivi des patients</td></tr>
<tr><td colspan="3">Consentement éclairé et signé du patient</td><td>Consentement oral du patient</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documentation des cas de pharmacovigilance auprès des médecins</td><td>Pas de documentation des notifications d'Evl[1]</td></tr>
</table>

Tableau 5 : Synthèse des caractéristiques communes et divergentes des ATU, Essai clinique et RTU en France

[1] Décision de l'ANSM, sur demande des laboratoires, dans le cadre de la RTU du baclofène

Processus de traitement d'un dossier de RTU

L'instruction d'une RTU est initiée par un signal reçu et traité par l'ANSM. La procédure permet d'évaluer l'applicabilité de la RTU et d'en définir les modalités (figure 10).

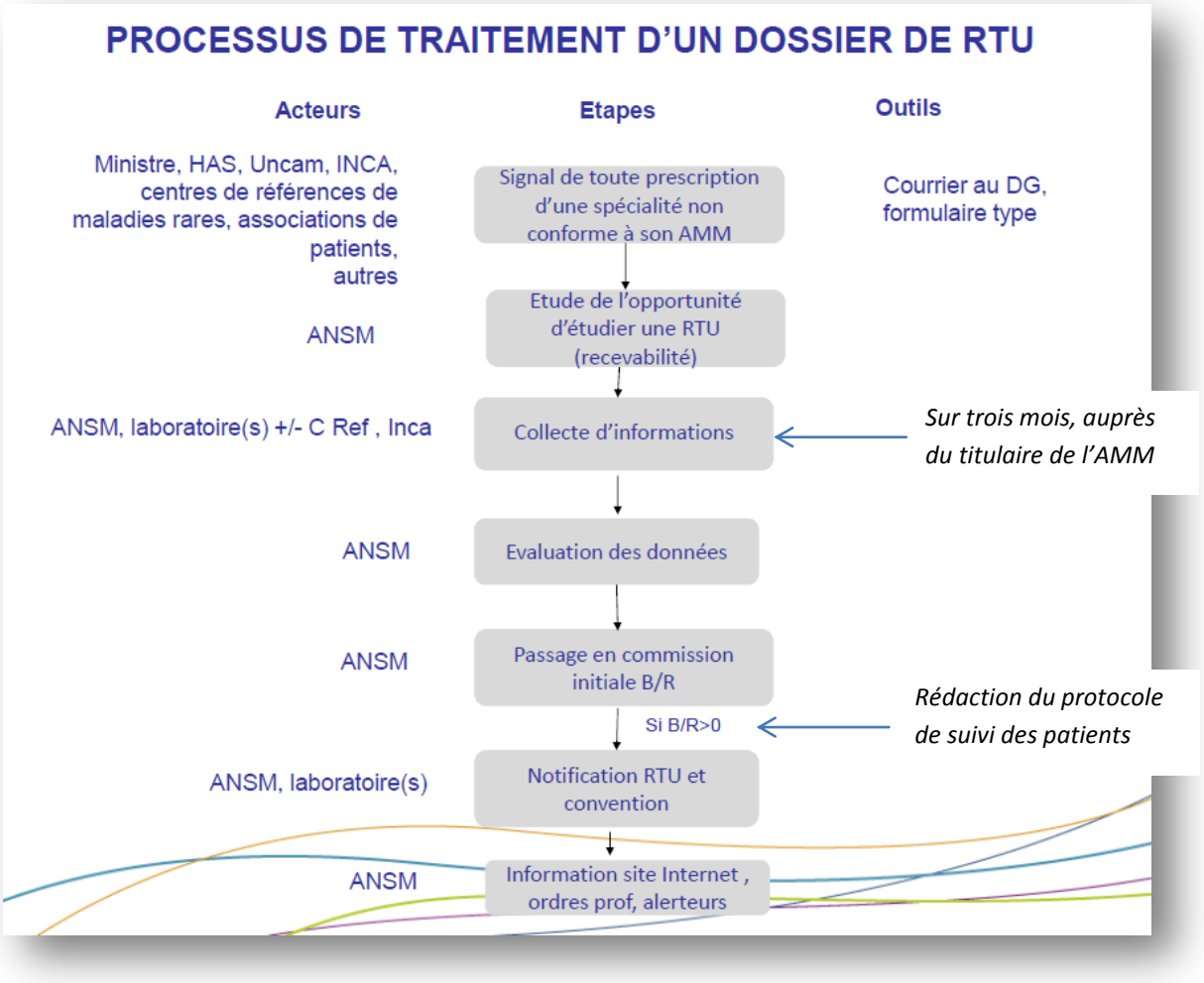


Figure 10 : Processus de traitement d'un dossier de RTU (original (110))

L'instruction d'une RTU par l'ANSM commence par la collecte, auprès des laboratoires et si besoin des CRMR et de l'Inca, des informations disponibles sur le produit dans l'indication concernée. Les données reçues sont évaluées afin de passer en commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque. Si l'avis de la commission est favorable, un protocole de suivi des patients est élaboré avec les laboratoires pour définir les modalités de la RTU. Puis, une convention commune aux laboratoires titulaires d'une AMM est signée avec l'ANSM et définit les rôles et responsabilités de chacun. Les laboratoires sont responsables de la mise

en place de la RTU, du bon usage de leur médicament ainsi que du recueil des données de sécurité et d'efficacité. L'ANSM s'assure du respect de la RTU et communique l'information aux professionnels de santé. Les CRPV suivent la toxicité du médicament et une analyse régulière de l'ensemble des données concernant la sécurité d'emploi du médicament dans le cadre de sa RTU est réalisée. Des rapports semi-annuels et un rapport final portant sur la RTU sont élaborés et publiés par l'ANSM.

Quelles sont les RTU en cours ?

Actuellement, trois produits bénéficient d'une RTU. Depuis le 17 Mars 2014, la RTU du baclofène, 10 mg en comprimé, dans le traitement de l'alcoolo-dépendance est en vigueur, impliquant les laboratoires Sanofi et Novartis. Le tocilizumab ou Roactemra® 20mg/ml en solution pour perfusion, du laboratoire Roche, a obtenu une RTU dans le traitement de la maladie de Castleman inflammatoire non associée au virus HV8, le 07 Avril 2014. La troisième RTU a été octroyée le 4 Juillet 2014 pour l'infliximab ou Remicade® 100 mg en poudre pour solution à diluer pour perfusion, du laboratoire MSD, dans le traitement de l'artérite de Takayasu. Une mise à jour de la liste des produits possédant une RTU est disponible sur le site internet de l'ANSM (6).

La RTU du baclofène a la particularité de s'appliquer, en ambulatoire, à une grande population de patient. A la différence des deux autres RTU, qui concernent le milieu hospitalier pour la prise en charge de maladies rares, et donc un nombre restreint de patients.

D'autres RTU sont en cours d'instruction par l'ANSM. La commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque a rendu un avis favorable pour :

- le bortézomib ou Velcade® est indiqué chez les patients atteints de myélome multiple et il sera recommandé dans la prise en charge de l'amylose auto-immune et le syndrome de Randall,
- le thalidomide dans le traitement des aphtoses sévères, des formes cutanées de lupus et des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux,

- la vaccination des patients greffés de cellules souches hématopoiétiques,
- le vérapamil ou Isoptine®, un antagoniste calcique bradycardisant, autorisé dans le traitement de l'hypertension, de l'angor et de certains types d'arythmies, son utilisation est revendiquée pour le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.

La RTU du baclofène dans la dépendance à l'alcool

Depuis 2006, le baclofène suscite un intérêt certain pour son usage chez des patients alcoolo-dépendants. Les données issues de la surveillance nationale du baclofène associées aux études menées sur le baclofène supportent la décision de l'ANSM d'instruire un dossier de RTU pour le baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool (schéma 5).

En Janvier 2013, un premier courrier de l'ANSM informe les laboratoires Sanofi et Novartis, que l'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool va être évaluée dans le cadre de l'élaboration d'une RTU. L'ANSM demande de fournir dans un délai de trois mois : toutes les données d'efficacité et de sécurité du baclofène ; la description des recherches cliniques en cours ; une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ; un projet de protocole de suivi des patients ; les autorisations d'utilisation du baclofène à l'étranger ; le RCP ; le dernier rapport périodique de pharmacovigilance et les avis scientifiques des autorités de santé.

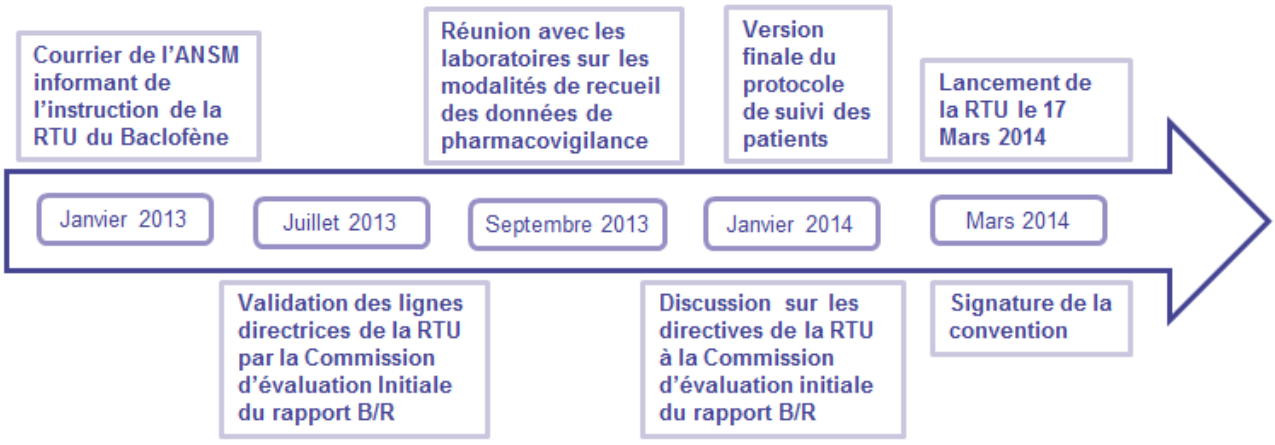


Schéma 5 : Etapes clés de l'instruction de la RTU du baclofène réalisée par l'ANSM

Evaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans l'alcoolo-dépendance

L'évaluation par l'ANSM des données disponibles à ce jour a permis de statuer pour un rapport bénéfice/risque présumé favorable pour le baclofène dans sa nouvelle indication. Le baclofène est présumé efficace dans l'aide au maintien de l'abstinence et la diminution de la consommation d'alcool. Un argumentaire scientifique de la décision de l'ANSM est présenté en annexe II du protocole de suivi des patients, supporté par la présentation d'études cliniques.

L'efficacité et l'utilisation du baclofène ont été évaluées à partir de quatre études cliniques de bonne qualité méthodologique, randomisées, monocentriques et en double *insu versus* placebo, présentées précédemment. L'étude d'Addolorato *et al.* réalisée en 2002 chez 39 patients alcoolo-dépendants mettant en évidence l'efficacité du baclofène à réduire l'envie de boire (79). L'analyse secondaire, d'une autre étude menée par Addolorato *et al*. publiée en 2011 et réalisée chez 42 patients alcoolo-dépendants montre l'effet dose-dépendant du baclofène à réduire le nombre de verres d'alcool consommés (80). En 2007, une équipe du Pr. Addolorato, montre l'efficacité du baclofène à réduire le taux de rechute lors d'une étude conduite chez 84 patients alcoolo-dépendants atteints de cirrhose hépatique (82). Les résultats de ces trois études sont en faveur d'une balance bénéfice/risque favorable pour le baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. Une étude menée par Garbutt *et al.* chez 80 patients alcoolo-dépendants ne montre pas de différence significative sur la consommation d'alcool entre le baclofène et le placebo (83). Il a été soulevé, à partir de ces résultats, l'importance de définir les facteurs prédictifs de l'efficacité probable du baclofène notamment ceux portant sur les caractéristiques des patients alcooliques. Egalement citée, l'étude d'Addolorato *et al.* en simple *insu* entre le baclofène et le diazepam, comparateur actif, dans le sevrage alcoolique. Les résultats ont montré l'absence de différence significative entre les deux traitements pris pendant dix jours, suggérant une efficacité du baclofène (78). Pour l'instant, à la différence du diazépam, il n'a pas été décrit de pouvoir addictif du baclofène.

Ensuite, l'ANSM cite les deux études à doses élevées, de Rigal *et al.* et du Dr. de Beaurepaire *et al.,* qui suggèrent l'efficacité du baclofène à réduire l'envie et la consommation d'alcool chez des patients souffrant d'addiction à l'alcool (92,93).

Ces résultats soutiennent la décision de l'ASNM d'appliquer une RTU et encouragent la poursuite des études cliniques pour renforcer les connaissances sur l'utilisation du baclofène à hautes doses chez des populations cibles de patients alcoolo-dépendants. En parallèle de la RTU, l'ANSM soutient la réalisation des études cliniques Bacloville et Alpadir, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.

Protocole de suivi des patients associés à la RTU du baclofène

En vue de l'application de la RTU du baclofène, les laboratoires ont eu pour mission de rédiger le protocole de suivi des patients sous RTU. En Juillet 2013, un premier protocole a été proposé dont la version finale a été éditée par l'ANSM, en Janvier 2014. Ce suivi comprend des consultations régulières des patients permettant le recueil des EI, des données réelles d'utilisation et l'évaluation d'au moins un critère d'efficacité du médicament. Cette démarche a pour objectif d'assurer la sécurité d'emploi du médicament pour les patients et de garantir un rapport bénéfice/risque favorable.

La RTU encadre l'utilisation du baclofène dans deux indications en dehors du champ d'application de son AMM :

- ✓ « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles » (figure 11),

- ✓ « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles » (figure 12),

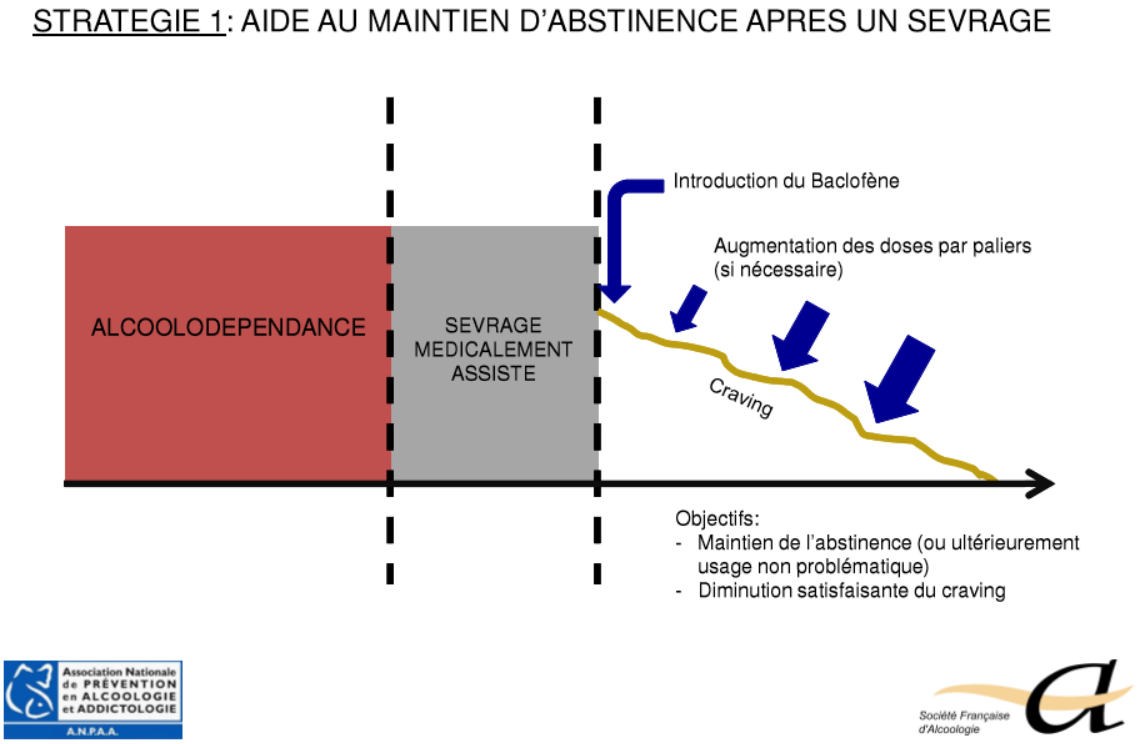


Figure 11 : Stratégie d'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence après un sevrage alcoolique (100)

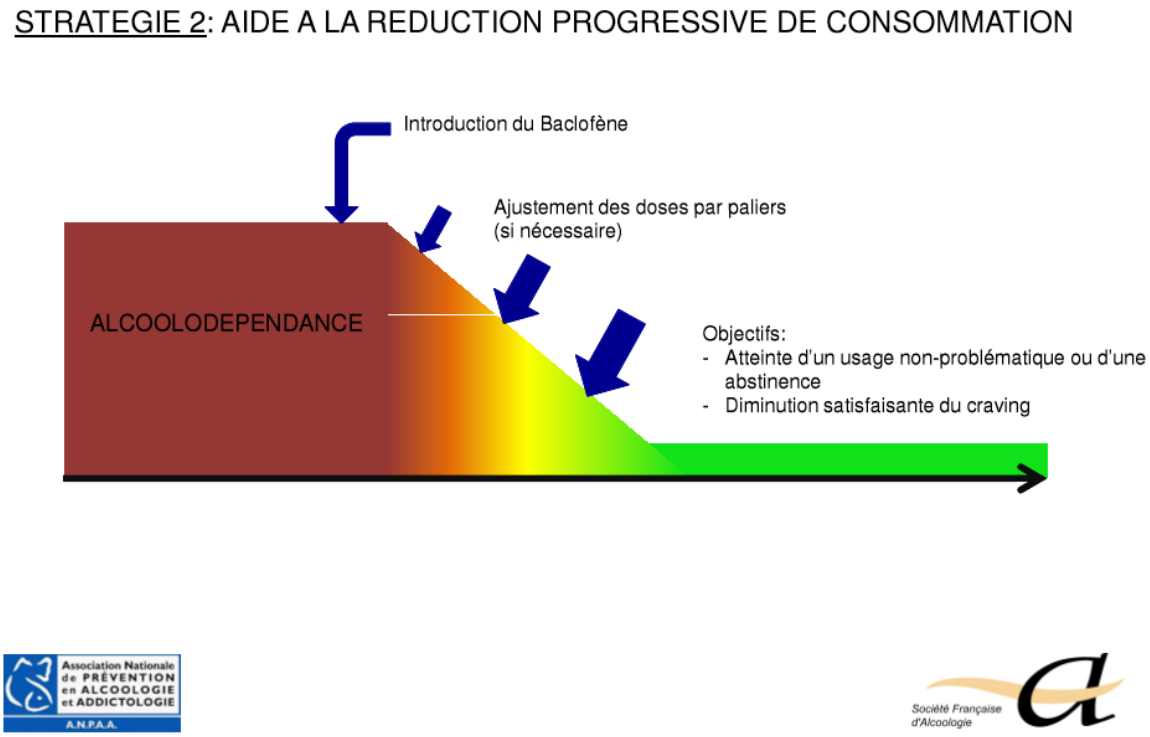


Figure 12 : Stratégie d'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence après un sevrage alcoolique (100)

La RTU s'adresse aux patients majeurs, présentant une alcoolo-dépendance selon les critères DSM-IV (19) et en échec thérapeutique. Il est précisé que le patient doit être informé du contexte de prise en charge et avoir un suivi psychosocial. Une contraception efficace doit être prescrite aux femmes en âge de procréer. Les contre-indications comprennent les comorbidités psychiatriques, l'épilepsie non contrôlée, l'insuffisance hépatique sévère, l'addiction à d'autres drogues (excepté le tabac) et une situation sociale rendant le suivi aléatoire.

Les règles de prescription et de délivrance du baclofène sous la RTU sont identiques à celle suivies dans le cadre de son AMM, excepté que l'ordonnance doit comporter l'inscription "prescription hors AMM". Le protocole n'indique pas la nécessité d'une mention "RTU".

L'administration du traitement nécessite une étape de titration, une progression posologique est recommandée par l'ANSM débutant à 10 mg trois fois par jour. L'objectif est d'obtenir la dose la plus faible avec une réponse optimale et une bonne tolérance. A partir de 120 mg/jour le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté. Au-delà de 180 mg/jour (120 mg/jour pour les patients de plus de 65 ans), un avis collégial, au sein d'un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie, est jugé nécessaire. Ces précautions sont valables pour les patients sous traitement avant l'application de la RTU. La dose seuil autorisée dans le cadre de la RTU est de 300 mg/jour.

Le RCP et le suivi national de pharmacovigilance sont les références des EI du baclofène. Dans le cadre de la RTU, les médecins doivent notifier sur le portail dédié, les EI graves et les évènements à intérêt particulier suivant :

- fracture, chute, accident de la voie publique
- troubles anxieux ou dépressif sévère, idées suicidaires, tentative de suicide ou autres comportements suicidaires
- décompensation maniaque
- convulsion, coma

En outre, tous les EI suspectés d'être liés au baclofène doivent être déclarés par le circuit classique aux CRPV (schéma 6). Le protocole précise que le prescripteur doit signaler un arrêt du traitement et les raisons associées.

La prise en charge comprend une visite d'initiation au traitement et des visites de suivi, tous les 15 jours puis tous les mois, durant lesquelles les données seront colligées et transmises *via* un portail électronique sécurisé (111) ou au numéro vert 0800 842 089. A chaque visite, le médecin recueille les données sur la consommation d'alcool sur la base des déclarations du patient (20), évalue l'envie de boire à l'aide d'une échelle analogique en dix points, collecte les résultats du dosage des transaminases et des Gamma-Glutamyl Transférases (GGT) disponibles et les EI rapportés. Les modalités de recueil et de traitement des données ont été autorisées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les annexes du protocole de suivi des patients sont :

- les fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs : la fiche d'initiation du traitement et la fiche de suivi (annexe 4)
- l'argumentaire de l'ANSM
- les RCP et les notices du Lioresal® et du Baclofène Zentiva®
- une note d'information au patient sur le contexte de sa prise en charge (annexe 5)
- un rappel des modalités de déclaration obligatoire des EI
- l'attestation mensuelle de traitement pour le patient (annexe 6)

Le protocole de la RTU précise que les traitements disposant d'une AMM sont à choisir en priorité et que l'inclusion des patients dans les essais cliniques en cours est à privilégier. Il est ajouté que « seuls les essais cliniques permettent d'apporter une réponse fiable en termes d'efficacité et de sécurité ». Dans le contexte d'une RTU, les données recueillies sont issues d'une utilisation en condition réelle donc très pertinentes, à condition qu'elles soient correctement renseignées.

La mise en place de la RTU du baclofène

Une convention unique, entre l'ANSM et les laboratoires Novartis et Sanofi, définit les responsabilités de chacun et les modalités de communication des données collectées à l'ANSM. Le financement du suivi des patients sous RTU est assuré par les laboratoires au *prorata* du chiffre d'affaire de leur produit. Le Baclofène Zentiva® représente plus de 80 % du marché du baclofène destiné à la voie orale.

Les laboratoires sont tenus d'organiser le recueil des données d'efficacité et de sécurité issues du suivi des patients sous RTU, incluant la gestion des déclarations d'EI. Le nombre de cas de pharmacovigilance créés dans le cadre de la RTU a été estimé pour évaluer les ressources nécessaires à leur traitement. Ainsi, plus de 225 000 EI, dont 150 000 graves, étaient attendus pour la première année. Cette estimation implique la nécessité, pour les compagnies pharmaceutiques, de mettre en place une procédure particulière pour intégrer ces déclarations à leurs systèmes de pharmacovigilance internes.

Suite à la rédaction du cahier des charges sur le recueil des informations issues de la RTU, un appel d'offre a été lancé. La société Lincoln a répondu et a été mandatée par Novartis et Sanofi pour collecter les données au sein d'une "Cellule RTU baclofène". Un portail électronique (111) a été conçu pour faciliter et sécuriser l'enregistrement et le partage de ces données. Les prescripteurs transmettent l'ensemble des données concernant les patients sous RTU *via* ce portail et elles sont ensuite transmises aux laboratoires par la société Lincoln. Il est convenu avec l'ANSM que, dans le cadre de la RTU, la documentation des cas n'est pas faite auprès des prescripteurs. Enfin, les cas graves sont envoyés par l'ANSM, sous format CIOMS I, aux laboratoires *via* le système classique de pharmacovigilance. Ces notifications rapportées des autorités, ainsi que toutes les déclarations reçues d'autres sources, suivent le circuit habituel de traitement des cas de pharmacovigilance. Le protocole de la RTU indique que les EI enregistrés sur le portail doivent être également notifiés aux CRPV pour enregistrement dans la BNPV, par le biais de la fiche Cerfa (schéma 6).

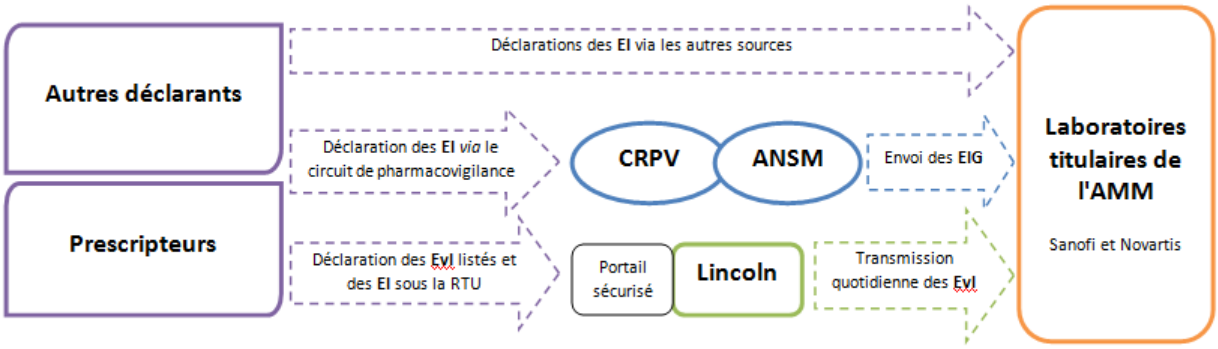


Schéma 6 : Circuit des notifications de pharmacovigilance concernant le baclofène en France depuis le 17 Mars 2014

Les EI concernant le Lioresal® sont transmis à Novartis et ceux déclarés pour le Baclofène Zentiva® sont transmis à Sanofi. Les EI rapportés pour une spécialité non précisée sont envoyés aux deux laboratoires. Dans ce contexte, des doublons sont potentiellement créés. Au vu des multiples entrées possibles pour les déclarations de pharmacovigilance, la recherche de doublons, voire de triplons, est primordiale pour l'analyse des données.

Les notifications collectées dans le cadre de la RTU sont à la limite entre le système de déclaration spontanée et sollicitée. Par exemple, la compagnie Sanofi a décidé de configurer la RTU comme une étude observationnelle, post-marketing, dans sa base de données interne. Pour intégrer les cas issus de la RTU dans leur système actuel, la décision est de les enregistrer comme des cas sollicités avec la même règle de soumission aux autorités que pour les notifications spontanées. En interne, des outils de travail décrivent les rôles et les responsabilités des différentes entités de Sanofi concernant la transmission et le traitement des cas baclofène. Compte tenu de la quantité importante de cas attendue dans le cadre de la RTU, un certain nombre d'activités a été délégué à des entreprises de sous-traitance en pharmacovigilance.

Le CRPV de Grenoble est en charge du suivi national assurant l'analyse qualitative des informations collectées dans le cadre de la RTU. Lincoln se charge, pour les laboratoires, de l'analyse quantitative des cas de pharmacovigilance enregistrés sous la RTU. Ces informations alimenteront les rapports semi-annuels et le rapport final publiés sur le site de l'ANSM. A présent, le CRPV de Grenoble reçoit mensuellement une extraction des données issue des laboratoires.

Le lancement de la RTU du Baclofène : le 17 Mars 2014

Face au problème majeur de santé publique qu'est la dépendance à l'alcool et au vue des données existantes, le rapport bénéfice/risque du baclofène dans cette indication est présumé favorable et l'ANSM lance la toute première RTU en France, le 17 Mars 2014. L'ANSM diffuse l'information *via* les institutions de santé, son site internet et les ordres des professionnels de santé. L'ANSM souhaite que les laboratoires communiquent l'information en proposant un lien vers leur site (www.ansm.sante.fr) où sont disponibles les documents relatifs à la RTU (protocole de suivi des patients, convention, compte rendu de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque...).

Le nombre de patients concernés par la RTU du baclofène dans la dépendance à l'alcool a été estimé à 150 000 au cours de la première année. Ce chiffre est basé sur l'estimation des 50 000 patients déjà traités par le baclofène pour cette indication, avant l'obtention de la RTU.

L'analyse des premiers résultats de la RTU du baclofène permet de dresser un premier état de la situation de prescription du baclofène et d'envisager son évolution.

Partie V : Les premiers résultats associés à la RTU du baclofène

Données du laboratoire Sanofi portant sur la RTU du baclofène

Adhésion des médecins et des patients à la RTU

Les chiffres d'adhésion au portail dédié à la RTU du baclofène présentés ci-dessous, sont issus d'extractions de données réalisées par le laboratoire Sanofi. L'évolution du nombre de médecins et de patients enregistrés sur ce portail du 17 Mars 2014 au 17 Juillet 2014 est représentée sur le graphique ci-dessous (figure 13).

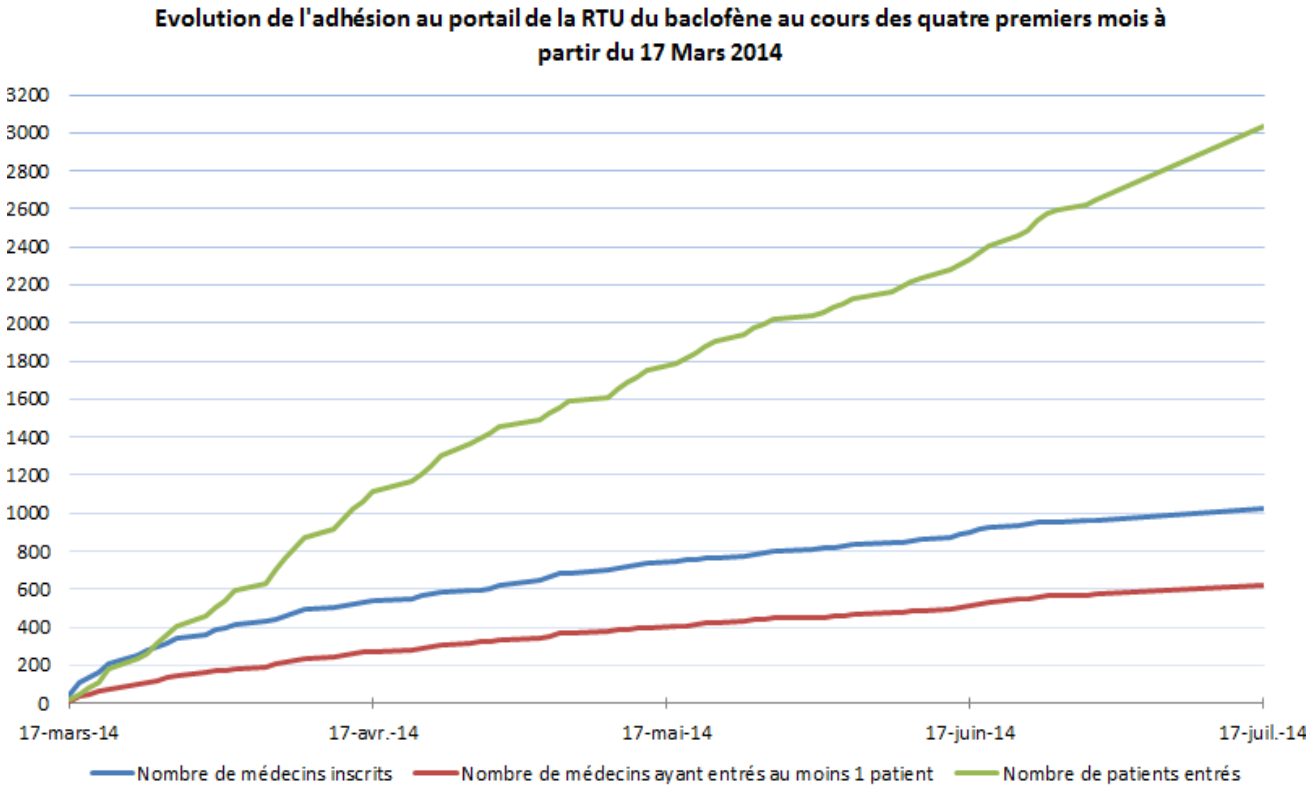


Figure 13 : Evolution du nombre de médecins et de patients enregistrés sur le portail de la RTU du baclofène au cours des quatre premiers mois (Mars à Juillet 2014) après son lancement en France.

L'attente de la RTU par les prescripteurs explique un nombre d'enregistrement supérieur au moment de son lancement. Il existe un écart constant entre le nombre de médecins inscrits et le nombre de médecins ayant entré au moins un patient. A la date du 17 Juillet 2014, on compte 1021 médecins inscrits dont 60 % ayant entrés au moins un patient.

Une règle de trois est appliquée au nombre de patients en fonction du nombre de jour de RTU écoulés depuis son lancement pour estimer l'adhésion sur la première année. Le résultat est approximatif et dépend de la variation quotidienne de l'adhésion. Au 17 Mars 2014, l'estimation était de 150 000 patients bénéficiant de la RTU à l'issue de la première année. A la date du 17 Juillet 2014, 3030 patients sont enregistrés sur le portail, soit une estimation de 8991 patients au bout d'un an, environ 6 % de ce qui était envisagé.

L'adhésion à la RTU par les médecins et les patients est plutôt faible comparée aux 150 000 patients estimés pour la première année. L'enregistrement de nouveaux médecins et de nouveaux patients progresse lentement. Après les premières inscriptions au portail, soit 343 médecins et 481 patients en Avril 2014, les nouvelles entrées ont augmenté régulièrement : en moyenne 212 nouveaux médecins se sont enregistrés et 843 nouveaux patients ont été entrés, chaque mois sur la période d'Avril à Juillet 2014.

La situation moyenne des patients sur les premiers mois indique une majorité de patients déjà traités par baclofène avant la mise en place de la RTU. Le graphique ci-dessous présente le nombre de patients en fonction de leurs situations : déjà traités avant la RTU, en initiation de traitement et en arrêt de traitement (figure 14). Comme attendu, le nombre de patients en initiation de traitement augmente au fil des semaines. Les arrêts de traitement peuvent avoir différentes explications : intolérance, fin de thérapie, changement de traitement.

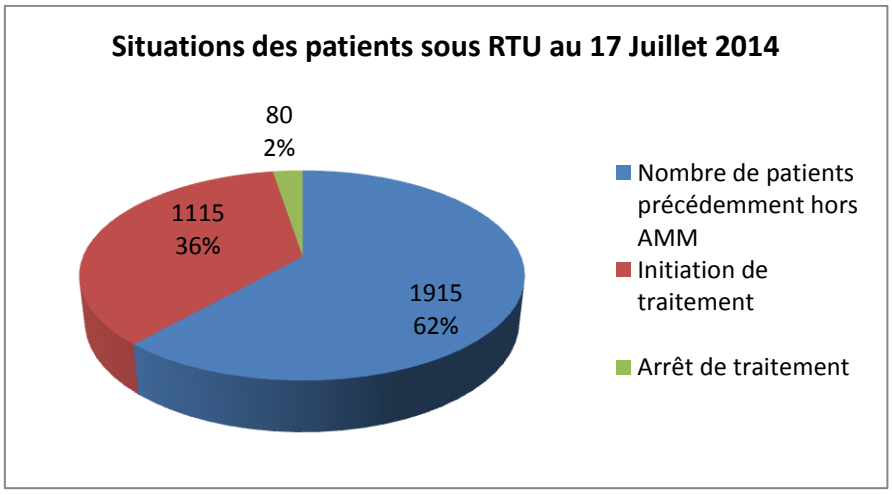


Figure 14 : Répartition des patients enregistrés sur le portail de la RTU selon leur situation au 17 Juillet 2014.

Cet aperçu montre une adhésion des médecins et des patients au portail dédié à la RTU du baclofène bien inférieure à celle attendue initialement, avec une progression lente des nouvelles entrées.

Le 29 Avril 2014, Dominique Maraninchi, ancien directeur général de l'ANSM, présentait les premiers chiffres officiels : « 1 362 patients bénéficiaient du baclofène sous RTU au 29 avril et 5 avaient dû arrêter le traitement pour cause d'intolérance. Le nombre de médecins rentrés dans le dispositif est de 590, dont 46 % n'ont pas encore enregistré de patients. En moyenne, un médecin a enregistré un peu plus de 4 patients. La progression du nombre de patients qui rentrent dans le dispositif est constante. Au 29 avril, l'ANSM comptabilisait 30 % de nouveaux patients, le reste des patients étant déjà sous baclofène lors de l'octroi de la RTU » (112).

Volumétrie des cas et données portant sur la prescription du baclofène associée à la RTU

La base de données de Sanofi contient les EI reçus *via* le portail de la RTU ainsi que les autres EI rapportés spontanément à Sanofi dans le cadre de la pharmacovigilance habituelle, les cas issus de la littérature et les cas reçus de l'ANSM (schéma 6).

Une requête validée dans la base de données interne au laboratoire Sanofi permet d'extraire les données des cas baclofène enregistrés pour la France depuis le 17 Mars 2014. Les chiffres présentés n'intègrent pas les 257 cas reçus de l'ANSM en mai 2014 correspondant au rapport du suivi national de pharmacovigilance pour l'année 2013. L'analyse suivante est basée sur les données disponibles à la date du 17 Juillet 2014.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des cas enregistrés par Sanofi, avant et après le lancement de la RTU, selon le critère de gravité et la source des déclarations (tableau 6). Du 17 Mars 2014 au 17 Juillet 2014, 288 déclarations, dont 535 EvI, ont été enregistrées pour le baclofène dans la base de données interne à Sanofi.

La différenciation entre EI et EvI est définie dans ce contexte par la causalité du baclofène. Les cas enregistrés sur le portail correspondent à des données sollicitées qui comprennent la déclaration des EI identifiés du baclofène et celle des EvI survenus chez le patient lors de son traitement par baclofène dans le cadre de la RTU et pour lesquels la causalité du baclofène se révèle non concluante. Cette précision est une différence importante avec la notification spontanée qui, elle, correspond à la déclaration d'un EI lié au baclofène de telle sorte qu'elle répond aux critères de saisi d'un cas de pharmacovigilance.

		Source des déclarations	Graves	Non graves	
Avant le 17 Mars 2014 (depuis 2003)		Toutes	418	660	*1078*
Du 17 Mars 2014 au 17 Juillet 2014	RTU	Sollicitée (portail)	24	170	***196***
		Spontanée	1	1	
	Hors RTU	Spontanée	10	34	***92***
		Littérature	18	20	
		ANSM	10	NA	
		Toutes	38	54	
	Total		*63*	*225*	***288***

Tableau 6 : Répartition des cas baclofène enregistrés par Sanofi avant et après le lancement de la RTU, suivant leur critère de gravité et leur source de déclaration dans le cadre de la RTU et en dehors.

Parmi les 92 cas enregistrés dans un contexte hors-RTU, 10 correspondent aux cas graves reçus de l'ANSM, 38 sont des cas identifiés dans la littérature et 44 sont des déclarations spontanées.

Dans le cadre de la RTU, un cas spontané non grave, correspond à la notification par un pharmacien d'une utilisation du baclofène hors-AMM et en surdosage (300 mg/jour), sans EI associé. Lors du suivi du cas, le patient a été identifié comme participant à la RTU. La seconde déclaration spontanée dans le cadre de la RTU, jugée grave, concerne un patient qui a présenté des convulsions lors de la prise de baclofène.

Le graphique suivant, permet de visualiser les notifications de pharmacovigilance enregistrés par Sanofi, pour le baclofène, en France, du 17 Mars 2014 au 17 Juillet 2014 dans le cadre de la RTU et dans un contexte hors-RTU, avec la proportion de cas graves et non graves (figure 15).

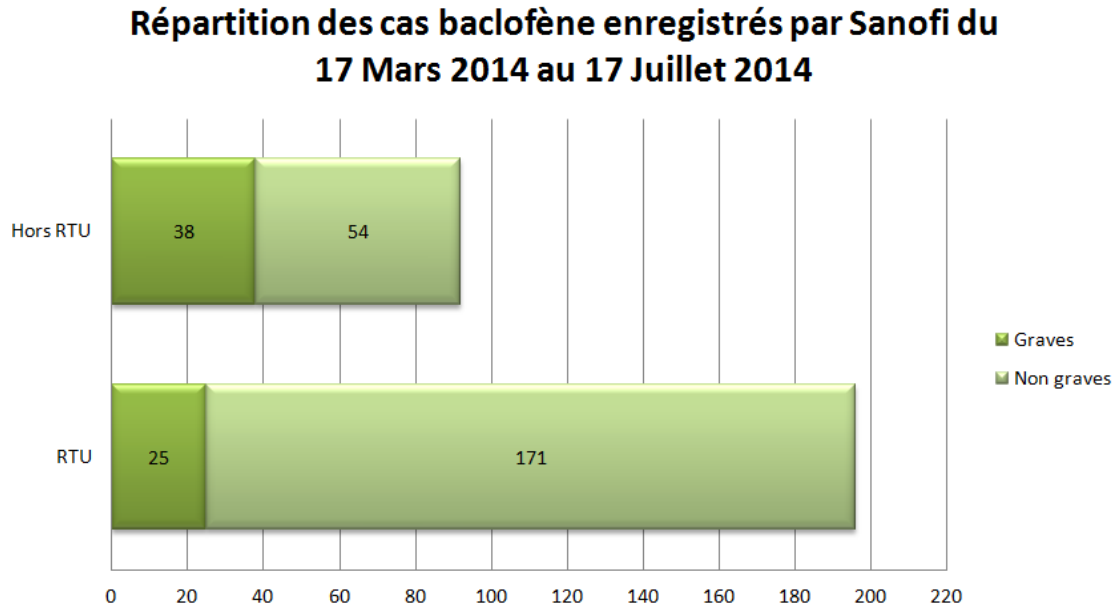


Figure 15 : Répartition des cas de pharmacovigilance enregistrés par Sanofi pour le baclofène sur les quatre premiers mois de la RTU (Mars à Juillet 2014).

La majorité des cas a été enregistrée dans le cadre de la RTU et représente 68 % des notifications. Après quatre mois de RTU, les données indiquent que 3030 patients ont été enregistrés sous la RTU et 303 EvI ont été déclarés, soit une estimation d'un taux de notifications à 10 % dans le cadre de la RTU. Ce chiffre représente l'ensemble des déclarations sollicitées recueillies *via* le portail de la RTU. Avant la mise en place de la RTU, le taux de notification pour le baclofène dans un contexte spontané a été estimé, pour l'année 2012, entre 0,5 et 1,3 %, selon le CRPV de Grenoble (49).

En date du 17 Juillet 2014, 13 % des cas enregistrés par Sanofi dans le cadre de la RTU sont jugés graves contre 41 % de cas graves parmi les notifications hors-RTU depuis le 17 Mars 2014. Avant le lancement de la RTU, globalement les cas graves représentaient 39 % des cas associés à la prise du baclofène enregistrés par Sanofi. Pour l'année 2013, le CRPV de Grenoble a dénombré 378 cas pour le baclofène, correspondant à 811 EI notifiés, dont 21 % de cas graves. Concernant les 25 cas graves notifiés dans le cadre de la RTU, des hospitalisations et des évènements médicalement significatifs ont majoritairement été rapportés, sans aucun décès (tableau 7).

Critère de gravité	*EI rapportés dans chaque cas graves enregistrés dans le cadre de la RTU*
Médicalement pertinent	Chute, paresthésie, hypotonie
	Accident de la voie publique, vertiges, maux de tête
	Accident de la voie publique, chute
	Petit mal épileptique, somnolence
	Anxiété, dépression majeure
	Dépression majeure
	Anxiété
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Chute, accident de la voie publique, hallucination (interaction médicamenteuse)
	Chute
	Convulsion
	Sédation
	Idées suicidaires, dépression majeure
	Dépression majeure, asthénie, insomnie
	Parésie, retard psychomoteur
	Idées suicidaires
	Convulsion
	Convulsion
	Manie
Mise en jeu du pronostic vital	Tentative de suicide, troubles mentaux (EvI non relié à la prise de baclofène)
	Anxiété, idées suicidaires, comportements suicidaires, fatigue, dépression majeure
Handicap	Anxiété, idées suicidaires, dépression majeure
Non précisé	Delirium, insomnie
	Apnée du sommeil aggravé
	Hallucination, cauchemar, insomnie
	fracture

Tableau 7 : EI notifiés dans le cadre de la RTU associés aux critères de gravité.

De nombreuses notifications, 32 % des cas enregistrés, correspondent encore à un contexte d'utilisation du baclofène hors-RTU. En date du 17 Juillet 2014, 65 % des cas enregistrés dans un contexte hors-RTU par Sanofi, correspondent à un problème d'alcool, contre globalement 67 % avant le lancement de la RTU. Seules quatre notifications pour le baclofène sont enregistrées avec une utilisation identifiée dans le cadre de son AMM (spasticité musculaire et sclérose en plaques) (tableau 8).

Première indication	Hors –RTU	Sous RTU
Abus d'alcool ou alcoolisme	11	2
Addiction ou dépendance à l'alcool	46	177
Abstinence à l'alcool	1	
Autres problèmes liés à l'alcool	2	
Autres dépendances ou dépendance non précisée	4	11
Spasticité musculaire (sous AMM)	3	
Douleur	1	
Sclérose en plaques (sous AMM)	1	
Usage du baclofène pour une raison inconnue	16	
Prise du baclofène dans le contexte d'une tentative de suicide	2	
Non renseignée	5	6
Total	*92*	*196*

Tableau 8 : Nombre de cas déclarés hors-RTU et sous-RTU selon la première indication du baclofène, du 17 Mars 2014 au 17 Juillet 2014

La revue des 196 cas enregistrés par Sanofi dans le cadre de la RTU, nous informe sur la qualité des données renseignées sur le portail dédié à la RTU :

- L'indication du baclofène est majoritairement la "dépendance" ou "l'addiction à l'alcool", sans préciser si c'est dans un contexte de sevrage ou de maintien de l'abstinence comme préconisé dans le protocole de la RTU (tableau 8).

- 29 arrêts de traitement sous baclofène ont été enregistrés sans précision sur l'origine et la durée de l'arrêt. Dans 76 % des cas, le baclofène a été maintenu sans modification du traitement.

- Une interaction médicamenteuse non précisée a été rapportée.

- 43 notifications correspondent à des "évènements à intérêt particulier", cités dans le protocole de suivi des patients :
    - 2 cas de fracture ; 9 cas de chute ; 3 accidents de la voie publique ; 11 troubles anxieux ; 6 cas de dépression sévère ; 4 déclarations d'idées suicidaires ; 1 tentative de suicide ; 1 comportement suicidaire ; 3 décompensations maniaques ; 3 notifications de convulsion et aucun coma.

- La ligne de traitement du baclofène n'est pas indiquée dans les cas enregistrés sur le portail dédié à la RTU.

- Les ATCD et les comorbidités des patients ainsi que les traitements concomitants ne sont pas renseignés dans les cas issus du portail de la RTU, excepté pour un patient pour lequel une anxiété préexistante est signalée dans le contexte de la notification d'une anxiété aggravée lors de la prise du baclofène.

- Les deux déclarations spontanées enregistrées par Sanofi dans le cadre de la RTU, ont été renseignées, lors du suivi des cas, sur les ATCD, les traitements concomitants et les comorbidités des deux patients :

Un surdosage associé à un usage hors-AMM a été notifié spontanément par un pharmacien concernant un patient traité, dans le cadre de la RTU, par 300 mg/jour de baclofène, du Seroplex® 20mg (escitalopram, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) et du Seresta® 50mg (oxazépam, un anxiolytique de la famille des benzodiazépines). Aucun EI associé n'a été déclaré.

Une notification spontanée de convulsions est enregistrée pour un patient entré dans la RTU en Avril 2014 et qui présente des ATCD d'alcoolisme, d'abus de tabac, de cirrhose, une prothèse oculaire gauche et ayant subi une appendicectomie. Son historique médical ne révèle pas de trouble psychiatrique. Sa prise en charge médicamenteuse comprend du baclofène, 80 mg/jour, une benzodiazépine, du magnésium, de la nicotinamide (vitamine PP ou B3), de la vitamine B1 et B6 et de l'Atarax® (hydroxyzine, un anxiolytique hypnotique) pour son sevrage alcoolique. Le 24 Juin 2014, le patient présente des convulsions, évaluées

comme un EI du baclofène et soignées par Rivotril®(clonazépam). Le cas est jugé grave en raison de la prolongation de son hospitalisation initiée pour le sevrage de sa dépendance à l'alcool. Il est rapporté que le patient a tenté de se suicider à trois reprises en Avril, en Mai et en Juin 2014. Le patient précise que son intention n'était pas de se suicider mais de se faire hospitaliser pour être soigné de son addiction à l'alcool.

- Les posologies ne sont pas ou très peu renseignées. Parmi, les 196 cas enregistrés dans le cadre de la RTU, 78 % indiquent une posologie sans précision sur l'unité de dosage et/ou la fréquence de prescription. Par exemple, une prise de 30 unités de baclofène est trop imprécise pour être interprétée. Cela peut signifier 30 mg/jour ou 30 mg trois fois par jour ou 30 comprimés par jour soit 300 mg/jour.

  Dans 22 cas enregistrés, les posologies sont précisées et très diverses, de 20 mg/jour minimum à 300 mg/jour maximum, correspondant à la dose seuil fixée dans le protocole de suivi des patients (figure 16).

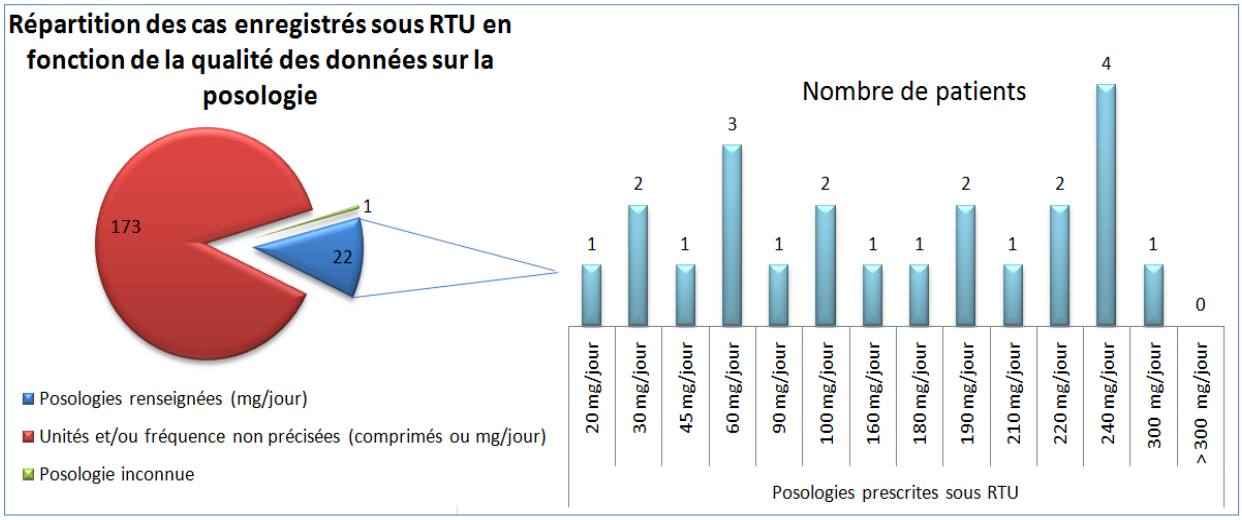


Figure 16 : Répartition des cas enregistrés sous RTU en fonction de la qualité des données renseignées sur les posologies et nombre de patients en fonction des posologies prescrites

Une approximation du coefficient de sous-notification peut être approchée en considérant l'estimation initiale de 150 000 patients traités par le baclofène au cours de la première année de la RTU, soit 50959 patients après les quatre premiers mois de la RTU et un taux de déclaration sur le portail estimé à 1.5 EI par patient. Entre le 17 Mars et le 17 Juillet 2014, 76439 déclarations d'EI sont donc attendus et 535 EvI associés au baclofène ont été notifiés, soit un coefficient de sous-notification estimé à 143 pour l'ensemble des déclarations concernant le baclofène dans la base de données de Sanofi. Au cours des quatre premiers mois, la sous-notification dans le cadre de la RTU est estimée à 99,3 %.

Les données disponibles indiquent une sous-notification importante et un manque d'information non négligeable dans les cas enregistrés dans le cadre de la RTU, empêchant une analyse robuste des données.

Discussion et Perspectives

Quel accueil pour la RTU du baclofène ?

Très attendue, la RTU accordée au baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool a été vivement commentée et médiatisée. Plusieurs associations de patients et regroupements de professionnels de santé ont été concernés : le RESAB (RESeau Addictions Baclofène) ; AUBES ; BACLOFENE ; BACLOZEN ; la Société Française d'Alcoologie (SFA), la Fédération Française d'Addictologie (FFA) et l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA), très actifs dans le débat sur l'usage du baclofène.

Le compte-rendu de la séance du 30 Janvier 2014 de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque de l'ANSM décrit les points de divergences concernant le cadre de prescription du baclofène sous RTU (113). Le choix d'une posologie maximale de 200 mg/jour a été critiqué par les prescripteurs, estimant qu'avec cette contrainte seul 75 % des patients pourraient bénéficier du baclofène. En Mars 2014, l'ANSM est revenue sur sa décision et a opté pour une dose maximale de 300 mg/jour. Les prescriptions collégiales mises en place au-delà de 120 mg/jour ou 180 mg/jour sont considérées, par certains médecins, comme un frein à la prise en charge des patients.

L'ANSM a choisi de définir les comorbidités psychiatriques (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) comme un critère d'exclusion à la RTU du baclofène, compte tenu des connaissances actuelles sur les EIG d'ordre neurologique et psychiatrique du baclofène. Suite à la présentation du protocole de suivi dédié à la RTU, un communiqué de presse des psychiatres a été publié pour remettre en cause cette restriction considérant qu'elle limite l'accès au baclofène et prive une partie des patients d'un traitement possiblement efficace (114).

Lors de la commission d'évaluation initiale du bénéfice/risque des produits de santé réunie la 30 Janvier 2014, les associations de patients ont fait savoir qu'au vu des données disponibles portant sur l'efficacité du baclofène, ils souhaitaient que ce dernier puisse être prescrit en première intention (113). Ce choix n'est pas actuellement suivi par l'ANSM compte tenu du cadre réglementaire temporaire de la RTU, qui ne peut pas se supplanter à

une AMM, et de l'attente de données cliniques supplémentaires (cf. résultats des études Alpadir et Bacloville).

Le remboursement du baclofène prescrit dans le cadre de la RTU a également été discuté. Une RTU permet de répondre à un impératif de santé publique ou à une exigence de maîtrise des dépenses de l'assurance maladie. Sa définition précise que la « mesure est complétée par les dispositions nécessaires afin de permettre la prise en charge par l'assurance maladie des spécialités disposant d'une RTU » (115). En effet, les prescriptions dans le cadre d'une RTU peuvent donner lieu à un remboursement, après l'avis de la HAS et une négociation avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Pour le baclofène, le remboursement des prescriptions dans le cadre de la RTU a été octroyé le 6 Juin 2014 avec la publication au Journal Officiel le 13 Juin 2014 de cette décision. Lors d'un entretien en Septembre 2014, le Pr. Jaury, coordinateur de l'étude Bacloville, a mentionné que le remboursement n'allait pas convaincre les professionnels de santé de prescrire dans le cadre de la RTU, car selon lui les patients qui reçoivent des prescriptions hors-AMM et hors-RTU sont également remboursés, en l'absence de contrôle (112).

Premiers constats après quelques mois d'application de la RTU du baclofène

D'après les chiffres du portail de la RTU, à la date du 17 Juillet 2014, seuls 1021 médecins et 3030 patients sont enregistrés. Cette faible adhésion à la RTU, peut s'expliquer par les difficultés rencontrées par les prescripteurs dans l'application de la RTU. Notamment, compte tenu du cadre de prescription de la RTU très discuté et du manque d'information et de formation réalisée auprès des professionnels de santé. Malgré la faible quantité de données recueillies, la revue des cas de pharmacovigilance associés à la prise du baclofène enregistrés dans la base de données de Sanofi permet d'établir certains constats.

Tenant compte des données issues du portail de la RTU, le nombre d'EI notifiés (graves et non graves) sous la RTU est plus élevé que hors-RTU, indiquant une notification dans le cadre de la RTU supérieure à celle d'un contexte spontané. Le cadre réglementaire qu'apporte la RTU semble favoriser la déclaration des EI. Cependant, compte tenu du recueil

sollicité des données sur le portail et des estimations par rapport aux prescriptions avant la mise en place de la RTU, la quantité d'information collectée reste faible et il existe une sous-notification importante. Le coefficient de sous-notification est estimé à 143, soit 99.3 %, pour l'ensemble des déclarations associées au baclofène enregistrées par Sanofi sur les quatre premiers mois de la RTU. Cette estimation est réalisée en considérant que tous les patients traités par baclofène pour la prise en charge de leur dépendance à l'alcool (estimés à 150 000) seraient entrés sur le portail de la RTU.

Par ailleurs, la proportion d'EI graves est plus faible sous RTU (13 %) que hors-RTU (41 %). Comme il est observé avec le projet CAMTEA, une prescription plus encadrée peut réduire la survenue d'EI graves. On peut émettre la même hypothèse pour la RTU. La comparaison entre les deux populations de patients, sous RTU et hors-RTU, est limitée car la première est sélectionnée selon les critères de prescription et les contre-indications définis dans le protocole de suivi des patients. Dans le contexte hors-RTU, les posologies utilisées peuvent être supérieures à 300 mg/jour et les comorbidités peuvent être différentes, considérant les patients qui ne correspondent pas au cadre de prescription de la RTU.

Dans les cas sous RTU, les indications du baclofène renseignées ne sont pas précisées dans les termes de sevrage alcoolique et de maintien de l'abstinence, comme cités dans le protocole de suivi des patients. Cette différence peut être argumentée par les difficultés que le médecin peut rencontrer à préciser le contexte de prescription (manque de temps pour remplir le portail, complexité de la pathologie...), ou par le choix de termes inappropriés à la réalité de la prescription.

Les prescriptions hors-RTU identifiées avec une indication liée à l'alcool, soit 65 % des cas enregistrés hors-RTU, sont encore trop nombreuses. La majorité des indications enregistrées hors-RTU sont hors-AMM. Il y a très peu de notifications pour le baclofène dans le cadre de son AMM, au cours des quatre premiers mois de la RTU, 4 cas ont été identifiés sur les 92 déclarations enregistrées. Pour l'instant, la RTU ne semble pas diminuer la proportion des prescriptions hors-AMM dans l'alcoolisme. Les raisons de non adhésion au cadre de prescription de la RTU peuvent être une volonté des médecins et/ou des patients ; la présence de contre-indications ou l'absence de critères de prescription ; le choix de

posologies supérieures à 300 mg/jour ou un manque de communication auprès des professionnels de santé.

Les posologies du baclofène ne sont pas suffisamment renseignées (78 % des cas) sur le portail de la RTU par les prescripteurs. Compte-tenu des fortes doses envisagées pour cette prise en charge, il serait intéressant de connaître les posologies et d'évaluer la proportion des doses élevées. Cette notion permettrait également d'évaluer la tolérance en fonction de la dose administrée dans ce contexte. Ce manque d'information, rappelle que la communication de données de pharmacovigilance de qualité est primordiale. Compte tenu de la proportion de cas graves enregistrés dans le cadre de la RTU (13 %), quelle que soit la posologie prescrite, elle ne modifie pas de façon inquiétante le profil de tolérance du baclofène établit à partir des déclarations. Selon le compte-rendu du CTPV d'avril 2014, malgré des posologies très variables, le profil d'EI du baclofène dans cette indication est cohérent avec les connaissances acquises et sur l'ensemble de la population, la relation entre la posologie et la survenue d'EI n'a pas été confirmée.

Dans une étude rétrospective publiée en Octobre 2014 et menée chez 100 patients suivis pour la prise en charge de leur dépendance à l'alcool, le Dr. De Beaurepaire présente le profil de 17 patients pour lesquels le traitement a nécessité l'administration de hautes doses journalières de baclofène allant de 310 mg/jour à 630 mg/jour. Tous les patients ont présentés des EI (excepté un patient) en général mineurs et bénins, tels que : des insomnies parfois sévères ou aggravées, une fatigue, des nausées, des vertiges, des maux de têtes, des douleurs musculaires et articulaires, une instabilité motrice, des acouphènes, des paresthésies, des spasmes, une diminution de la vision, une diminution de la libido, une agressivité, une hypomanie transitoire, des délires nocturnes parfois associés à un somnambulisme, un état confusionnel, un état dépressif et une paralysie temporaire d'un membre. Le rapport bénéfice/risque du baclofène pour ces patients a été jugé favorable, mettant en avant la nécessité de considérer les fortes posologies de baclofène pour atteindre l'effet recherché, l'indifférence à l'alcool (116).

Les informations relatives aux ATCD, aux comorbidités et aux traitements concomitants des patients ne sont pas renseignées dans les cas enregistrés *via* le portail dédié à la RTU. L'absence de ces informations limite l'interprétation des EI notifiés.

L'ensemble de ces observations indique qu'une discussion et une formation adaptée auprès des professionnels de santé permettrait de faire évoluer le cadre de prescription de la RTU afin d'améliorer son application. En effet, au cours des premiers mois de mise en place de la RTU, les données de prescription du baclofène et de l'adhésion au portail de la RTU, posent la question de la non-adhésion des médecins à la RTU, voir de la diminution depuis quelques mois.

La RTU du baclofène est particulière, dans le sens où il s'agit de la prescription d'un médicament à grande échelle, effectuée par des médecins généralistes, en dehors du cadre de son AMM. Les autorisations de prescriptions exceptionnelles concernent habituellement des médicaments en milieu hospitalier et des médecins spécialistes. Dans le cas de la RTU du baclofène, un manque d'information scientifique et de formation professionnelle à ce nouveau cadre de prescription semble expliquer le faible taux d'adhésion et sa diminution. Le Pr. Jaury estime que la formation à la prescription du baclofène aurait dû être confiée aux médecins qui militent depuis longtemps pour sa commercialisation (112). De plus, l'avantage d'utiliser un portail électronique sécurisé pour recueillir les données d'efficacité et de sécurité des patients est discuté. Sur ce point, le Pr. Jaury estime que le dispositif d'entrée des données sur internet, même sécurisé et anonyme, ne rassure pas les patients et que le portail est une "contrainte administrative" de plus pour les médecins (112). L'entrée d'un patient sous RTU requière du temps aux médecins pour enregistrer un certain nombre d'informations sur le portail à l'initiation du traitement et pour le renseigner à chacune des visites de suivi.

Enfin, le rôle des professionnels de santé, autres que les prescripteurs, dans l'application de la RTU est à valoriser. D'une part, le pharmacien d'officine directement impliqué lors de la délivrance du baclofène, du suivi des patients et des activités de pharmacovigilance, constitue un interlocuteur privilégié pour le patient en termes de respect des modalités de prescription et suivi de la tolérance du traitement. D'autre part, les CRPV en charge de l'analyse des données issues de la notification spontanée, jouent un rôle primordial dans la remontée de l'information vers les autorités de santé et dans la formation auprès des professionnels de santé. Rendre accessible le portail aux pharmaciens et aux membres des CRPV permettrait ainsi d'améliorer la qualité et la quantité des données renseignées.

Une amélioration de la communication et de la formation sur la RTU du baclofène permettrait une optimisation de son application par les professionnels de santé avec un meilleur suivi des modalités de prescription et en conséquence, une meilleure compréhension et un accès facilité pour les patients.

Quelles perspectives pour la RTU du baclofène ?

La mise en place de la RTU a pour but de rendre un médicament disponible pour une population cible de patients dans une indication précise, et pour laquelle l'efficacité du produit a été démontrée, en assurant sa sécurité d'emploi. Pour cela, la RTU a trois principaux objectifs :

- ✓ **encadrer une prescription hors AMM médicalement justifiée,**

Au vu des premières données recueillies, il serait intéressant de reconsidérer le cadre de prescription du baclofène sous la RTU en impliquant davantage les professionnels de santé concernés et en premier lieu les prescripteurs. Ainsi, les professionnels de santé pourront exprimer leurs attentes afin d'intégrer efficacement la RTU à leur quotidien.

Les patients ont la possibilité d'être accueillis, soignés et encadrés dans des lieux dédiés à l'addictologie. Les professionnels de santé doivent être en mesure de les informer sur les possibilités d'une prise en charge adaptée, incluant, si nécessaire, la prescription de baclofène dans le cadre de la RTU. Au-delà de la médiatisation, le système de santé de par ses différents acteurs se doit d'informer correctement les malades et de les encourager à prendre l'initiative de soins pour améliorer leur état de santé. Dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance, il est primordial d'élaborer une alliance thérapeutique avec le patient et le traitement par baclofène requiert une éducation thérapeutique pour optimiser son observance et sa tolérance. Dans ce sens, le cadre de la RTU apporte un cadre de prescription pour favoriser la prise en charge des patients.

Actuellement, l'ANSM souhaite mettre l'accent sur la formation des médecins, pour améliorer le respect des modalités spécifiques de la RTU. Un point de situation général sur

les essais cliniques, les ATU et les RTU a ainsi été réalisé par l'ANSM en Juillet 2014 pour expliquer les contextes de prescriptions hors-AMM existants en France (6). Par la suite, il serait important qu'une communication ciblée portant sur les modalités d'application de la RTU du baclofène soit effectuée. Un outil de formation comme par exemple un e-learning pourrait être proposé et intégré à la formation continue des professionnels de santé.

Le 17 Décembre 2014, l'ANSM a publié les résultats de son appel à projets pour les associations. L'Association BACLOFENE, un collectif de patients engagé pour soutenir l'utilisation du baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool (112), a reçu une subvention pour son projet de "Guide des bonnes pratiques relatives à la gestion des effets indésirables" destiné à l'information des patients soignés par le baclofène dans l'alcoolo-dépendance (6).

- ✓ **enrichir les connaissances sur le rapport bénéfice/risque du produit grâce au suivi des patients,**

A l'heure actuelle, la qualité et la quantité des données recueillies ne sont pas suffisantes. L'objectif est d'encourager la notification et la communication des données de sécurité et d'efficacité dans le cadre de la RTU. Les pharmaciens doivent être davantage impliqués dans le respect des modalités d'application de la RTU. Les professionnels de la pharmacovigilance ont besoin d'être convaincus de l'apport des données issues de la RTU par rapport au suivi habituel de l'utilisation des médicaments. Le respect des modalités de prescription sous RTU permet de valoriser les informations recueillies afin de compléter les données issues de la notification spontanée et du suivi national de pharmacovigilance et de maintenir ainsi un cadre de prescription.

Le 15 avril 2014, le CTPV a indiqué la poursuite du suivi national du baclofène par le CRPV de Grenoble avec un intérêt porté sur les patients hors-RTU ; la mise en place d'un suivi d'addictovigilance et a encouragé une meilleure documentation des circonstances de survenue des EI neuropsychiatriques. Puis, le 20 Mai 2014, le CTPV a présenté "le plan de collecte et d'analyse des données dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors-AMM dans le sevrage alcoolique suite à la mise en place de la RTU".

Le CRPV de Grenoble a proposé de recueillir des informations supplémentaires lors de la saisie des cas, telles que le numéro d'enregistrement dans la RTU avec les initiales et la date de naissance du patient ; la raison de non adhésion à la RTU et la nature de la contre-indication si elle n'est pas respectée. Les cas de mésusage, de surdosage et de tentative de suicide sont également à préciser. Une grille pourra être élaborée pour être jointe au cas saisi dans la BNPV. Une demande d'accès au portail a été émise par le CRPV de Grenoble pour permettre l'identification des patients et la recherche des doublons. Le CRPV de Grenoble proposait de rapporter son analyse en septembre 2014 puis en mars 2015.

- ✓ **encourager les laboratoires à une modification ou une extension d'AMM**

Légalement, une RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée selon l'évolution de la prise en charge et en cas d'alternative médicamenteuse. A l'issue des trois ans, si le rapport bénéfice/risque favorable est confirmé, les laboratoires sont encouragés à déposer une demande d'AMM. Dans le cas contraire, rien ne garantit un cadre de prescription pour le baclofène dans l'alcoolo-dépendance à l'exception d'un renouvellement de sa RTU. A l'heure actuelle, retirer l'accès au baclofène pour les patients alcoolo-dépendants est inenvisageable étant donné les données d'efficacité connues associées au rapport bénéfice/risque favorable du baclofène dans cette indication et considérant les milliers de patients sous RTU et traités en dehors de ce cadre.

Dans le contexte d'une demande d'AMM, compte tenu du caractère innovant de la RTU, quelles seraient les études exigées par l'ANSM ? Les données cliniques existantes, complétées par celles issues de la RTU, apportent un bon support à l'évaluation du profil de sécurité du baclofène dans cette indication. Au vu des posologies élevées probablement prescrites en dehors de la RTU ; de la réglementation actuelle pour les demandes d'AMM et de l'ancienneté des données sur le développement du baclofène, l'ANSM peut demander des études complémentaires en termes de toxicologie et de sécurité à fortes doses.

Conclusion

Depuis le 17 Mars 2014, le baclofène est prescrit dans le contexte de sa RTU dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool. Ce nouveau cadre réglementaire, souhaité par les professionnels de santé et les patients, est lentement intégré et s'applique plus difficilement que prévu. Plusieurs points discutés lors de l'instruction puis de la mise en place de la RTU sont à considérer pour expliquer cette faible adhésion.

Après quatre mois de l'application de la RTU du baclofène, le premier constat indique la nécessité de renforcer la communication auprès des professionnels de santé et d'apporter une formation adéquate sur les modalités de prescriptions hors-AMM. Ensuite, il est primordial d'informer les acteurs concernés sur l'importance de recueillir les données d'utilisation du baclofène dans cette indication, dans le but d'améliorer la prescription et d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients. La tolérance du baclofène est un point majeur de son utilisation, elle peut être documentée par les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de santé ainsi que par les patients *via* le système de pharmacovigilance. Dans ce sens, un accès au portail sécurisé de la RTU élargi à d'autres professionnels de santé est à envisager. En effet, il est essentiel d'impliquer chaque acteur pour qu'il se sente concerné par la collecte de données de qualité afin d'enrichir nos connaissances sur le bénéfice/risque du baclofène dans cette indication. Le développement de la communication sur la RTU du baclofène permettra d'améliorer son application et d'optimiser la mise en place des futures RTU.

A l'issue des trois ans, si le cadre de prescription est respecté et les conditions d'utilisation suffisamment documentées, il sera alors possible de décrire une indication précise pour concevoir un dossier de demande d'AMM. Actuellement, compte tenu des évolutions possibles dans l'application de la RTU et connaissant l'importance de garder disponible l'accès au baclofène pour les patients alcoolo-dépendants, le renouvellement de la RTU est aussi envisageable.

Les nombreux cas de pharmacovigilance enregistrés hors-RTU pour le baclofène montrent la complexité d'encadrer les prescriptions hors-AMM. Le point d'information de l'ANSM, publié le 22 décembre 2014, met en garde sur autre utilisation hors-AMM du baclofène, dans les

troubles du comportement alimentaire, identifiée à partir d'expériences individuelles relatées sur internet. Qu'en est-il de la tolérance du baclofène dans d'autres contextes d'addiction ? Un système de pharmacovigilance robuste permet d'obtenir un profil de tolérance, complémentaire aux résultats d'études obtenus avant la commercialisation d'un produit. Ce système ne peut fonctionner qu'avec l'aide et le partenariat de l'ensemble des professionnels de santé, permettant un retour d'informations et le maintien d'un système d'alerte ascendant vers les autorités de santé et descendant vers le prescripteur. La méthode de notification spontanée reste un système irremplaçable pour le suivi du bon usage du médicament mais pouvant être renforcé par un cadre précis de suivi dans une population ciblées dans le cadre d'une RTU.

Bibliographie

1. Pharmacovigilance. Pr. Hassar. Juin 2008 [Oct 2014 from:http://www.who.int/en]
2. Organisation de pharmacovigilance. Dr. Eftekhari [Oct 2014 from: http://www.biomedicale.univ-paris5.fr]
3. Légifrance, le service public de l'accès au droit - Accueil [Oct 2014 from: http://www.legifrance.gouv.fr]
4. Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(4):343–51.
5. Introduction Pharmacovigilance Jan 2013 [Oct 2014 from : http://www.biomedicale.univ-paris5.fr]
6. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Accueil [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr/]
7. OMS | Organisation mondiale de la Santé - Home [Oct 2014 from: http://www.who.int/fr/]
8. ICH Official web site [Oct 2014 from: http://www.ich.org/]
9. Commission Européenne - Accueil [Oct 2014 from: http://ec.europa.eu/index_fr.htm]
10. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. Thérapie. 1985 Apr;40(2):111–8.
11. CRPV de Champagne Ardenne. Pharmacovigilance - Accueil [Oct 2014 from: https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/]
12. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - Accueil [Oct 2014 from: http://www.sante.gouv.fr/]
13. V. FURLA. Méthodes d'analyse en pharmacovigilance - 21 Janvier 2013 (pdf) [Oct 2014 from: http://www.biomedicale.univ-paris5.fr]
14. Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI), Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie. 2011 Nov;66(6):517–25.
15. Dr Meglio. Evaluation de la causalité en pharmacovigilance. 2014. [Oct 2014 from: http://www.biomedicale.univ-paris5.fr]
16. OFDT - Drogue et toxicomanie en France - Indicateurs, études, recherches - Accueil [Oct 2014 from: http://www.ofdt.fr/]
17. Sauguet L, Howard RJ, Malherbe L, Lee US, Corringer P-J, Adron Harris R, et al. Structural basis for potentiation by alcohols and anaesthetics in a ligand-gated ion channel. Nat Commun. 2013

avril;4:1697.

18. NAHAN P. Le baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. 2013.

19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 943 p.

20. WHO | Global status report on alcohol and health 2014. [Oct 2014 from: http://www.who.int/en/]

21. INSERM. Alcool et santé : bilan et perspectives [Oct 2014 from: http://www.inserm.fr/]

22. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health. 2009;9(1):450.

23. Baliunas D, Rehm J, Irving H, Shuper P. Alcohol consumption and risk of incident human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis. Int J Public Health. 2010;55(3):159–66.

24. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health. 2013;ckt015.

25. Collège des enseignants en Neurologie [Oct 2014 from: http://www.cen-neurologie.fr/]

26. Paré C, Fortier J. Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool. Pharmactuel, 2007. [Oct 2014 from: http://www.pharmactuel.com/]

27. Naassila PM. Mémoire qui flanche chez les binge drinkers: atteintes corticale et hippocampique. Alcohol. 2010;44(1):111–7.

28. CRAT. Centre de Référence sur les Agents Térotogènes_Alcool [Oct 2014 from: http://www.lecrat.org/]

29. INPES - Alcool [Oct 2014 from: http://www.inpes.sante.fr/]

30. Health Psychology [Feb 2015 from: http://perspectivesclinic.com/health-psychology/]

31. Koob GF. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. Addiction. 2006;101(s1):23–30.

32. Marie N, Noble F. Dépendance aux drogues: avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. Presse Médicale. 2012;41(12):1259–70.

33. DSM-5 - Home [Oct 2014 from: http://www.dsm5.org/]

34. Naassila PM. Binge drinking à l'adolescence et risque de développer l'addiction à l'alcool…. Neuropharmacology. 2013;67:521–31.

35. Houchi H, Persyn W, Legastelois R, Naassila M. The adenosine A2A receptor agonist CGS 21680 decreases ethanol self-administration in both non-dependent and dependent animals. Addict Biol. 2013;18(5):812–25.

36. Wu H-M, Wang X-L, Chang C-W, Li N, Gao L, Geng N, et al. Preliminary findings in ablating the

nucleus accumbens using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. Neurosci Lett. 2010;473(2):77–81.

37. Berg SA, Czachowski CL, Chambers RA. Alcohol seeking and consumption in the NVHL neurodevelopmental rat model of schizophrenia. Behav Brain Res. 2011;218(2):346–9.

38. Ooteman W, Naassila M, Koeter MW, Verheul R, Schippers GM, Houchi H, et al. CLINICAL STUDY: Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. Addict Biol. 2009;14(3):328–37.

39. AlcoBinge [Oct 2014 from: http://alcobinge.crihan.fr/]

40. Nubukpo P. Système opioïde endogène et stratégies thérapeutiques dans la dépendance à l'alcool. L'Encéphale. 2014 décembre;40(6):457–67.

41. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, et al. Targeted Nalmefene With Simple Medical Management in the Treatment of Heavy Drinkers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study. Alcohol Clin Exp Res. 2007;31(7):1179–87.

42. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. Jama. 2007;298(14):1641–51.

43. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. Jama. 2000;284(8):963–71.

44. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. J Psychopharmacol (Oxf). 2009;23(2):123–9.

45. Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Oct 2014 from: http://www.vidal.fr/]

46. Novartis. Monographie du Lioresal® comprimé 10 mg. 2013.

47. Sanofi. Résumé des Caractéristiques du Produit Baclofène Zentiva®.

48. Micromedex® 2.0. Baclofen [from: http://www.micromedexsolutions.com]

49. CRPV de Grenoble. Effets indesirables du baclofene dans le traitement des addictions - Suivi national pharmacovigilance [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr/]

50. Brayfield A. Martindale: the complete drug reference. 2014.

51. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. Emerg Med Australas EMA. 2006 Feb;18(1):77–82.

52. Leo RJ, Baer D. Delirium associated with baclofen withdrawal: a review of common presentations and management strategies. Psychosomatics. 2005 Dec;46(6):503–7.

53. Saveika JA, Shelton JE. Cyproheptadine for pediatric intrathecal baclofen withdrawal: a case

report. Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr. 2007 Dec;86(12):994–7.

54. Salazar ML, Eiland LS. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. Pediatr Emerg Care. 2008 Oct;24(10):691–3.

55. INSERM. Modèles animaux pour l'étude de la préférence et de la dépendance [Oct 2014 from: http://www.ipubli.inserm.fr/]

56. File SE, Zharkovsky A, Gulati K. Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. Neuropharmacology. 1991 Feb;30(2):183–90.

57. Colombo G, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Jan;24(1):58–66.

58. Knapp DJ, Overstreet DH, Breese GR. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Apr;31(4):582–95.

59. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, et al. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 2002 Oct;37(5):499–503.

60. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. Drug Alcohol Depend. 2003 May 1;70(1):105–8.

61. Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL. Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats exposed to different alcohol concentrations. Eur J Pharmacol. 2006 Nov 21;550(1-3):123–6.

62. Maccioni P, Serra S, Vacca G, Orrù A, Pes D, Agabio R, et al. Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. Alcohol Fayettev N. 2005 Jul;36(3):161–8.

63. Maccioni P, Bienkowski P, Carai MAM, Gessa GL, Colombo G. Baclofen attenuates cue-induced reinstatement of alcohol-seeking behavior in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. Drug Alcohol Depend. 2008 Jun 1;95(3):284–7.

64. Walker BM, Koob GF. The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Jan;31(1):11–8.

65. Moore EM, Boehm SL. Site-specific microinjection of baclofen into the anterior ventral tegmental area reduces binge-like ethanol intake in male C57BL/6J mice. Behav Neurosci. 2009 Jun;123(3):555–63.

66. Colombo G, Addolorato G, Agabio R, Carai MAM, Pibiri F, Serra S, et al. Role of GABA(B) receptor in alcohol dependence: reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol

motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. Neurotox Res. 2004;6(5):403–14.

67. Maccioni P, Colombo G. Role of the GABAB receptor in alcohol-seeking and drinking behavior. Alcohol. 2009 Nov;43(7):555–8.

68. Maccioni P, Fantini N, Froestl W, Carai MAM, Gessa GL, Colombo G. Specific reduction of alcohol's motivational properties by the positive allosteric modulator of the GABAB receptor, GS39783--comparison with the effect of the GABAB receptor direct agonist, baclofen. Alcohol Clin Exp Res. 2008 Sep;32(9):1558–64.

69. Maccioni P, Carai MAM, Kaupmann K, Guery S, Froestl W, Leite-Morris KA, et al. Reduction of alcohol's reinforcing and motivational properties by the positive allosteric modulator of the GABA(B) receptor, BHF177, in alcohol-preferring rats. Alcohol Clin Exp Res. 2009 Oct;33(10):1749–56.

70. Ameisen O. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)-Deficiency in alcohol-dependence? Alcohol Alcohol. 2007;42(5):506–506.

71. De Beaurepaire R. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. PSN. 2011;9(1):1–6.

72. Leggio L, Zywiak WH, McGeary JE, Edwards S, Fricchione SR, Shoaff JR, et al. A human laboratory pilot study with baclofen in alcoholic individuals. Pharmacol Biochem Behav. 2013 Feb;103(4):784–91.

73. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko AJa null, et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. Drug Alcohol Depend. 1993 Sep;33(2):157–63.

74. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Jan;24(1):67–71.

75. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Janiri L, Bernardi M, Agabio R, et al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. Am J Med. 2002 Feb 15;112(3):226–9.

76. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, DeLorenzi G, Parente A, Caputo F, et al. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. Clin Neuropharmacol. 2003 Oct;26(5):258–62.

77. Stallings W, Schrader S. Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review. J Okla State Med Assoc. 2007 Sep;100(9):354–60.

78. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. Am J Med. 2006 Mar;119(3):276.e13–8.

79. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen

efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 2002 Oct;37(5):504–8.

80. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 2011 Jun;46(3):312–7.

81. 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 Oxf Oxfs. 2014 Aug;49(4):453–6.

82. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007 Dec 8;370(9603):1915–22.

83. 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;34(11):1849–57.

84. Heydtmann M. Baclofen Effect Related to Liver Damage. Alcohol Clin Exp Res. 2011 mai;35(5):848–848.

85. Morley KC, Leung S, Baillie A, Haber PS. The efficacy and biobehavioural basis of baclofen in the treatment of alcoholic liver disease (BacALD): study protocol for a randomised controlled trial. Contemp Clin Trials. 2013 Nov;36(2):348–55.

86. Addolorato G, Leggio L, Cardone S, Ferrulli A, Gasbarrini G. Role of the GABA(B) receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. Alcohol Fayettev N. 2009 Nov;43(7):559–63.

87. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Caputo F, Gasbarrini G. Tolerance to baclofen's sedative effect in alcohol-addicted patients: no dissipation after a period of abstinence. Psychopharmacology (Berl). 2005 Mar;178(2-3):351–2.

88. Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. Alcohol Clin Exp Res. 2009 Jan;33(1):19–30.

89. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 2005 Apr;40(2):147–50.

90. Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 2007 Apr;42(2):158–60.

91. Ameisen O, De Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose: un essai en ouvert. Annales Médico-

psychologiques, revue psychiatrique [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2014 Oct 24]. p. 159–62. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448709003692

92. Rigal L, Alexandre-Dubroeucq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and "low-risk"consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among "high-risk"drinkers. Alcohol Alcohol. 2012;ags028.

93. De Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. 2012;3:103.

94. Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2010 Mar;9(1):33–44.

95. Marsot A, Imbert B, Alvarez J-C, Grassin-Delyle S, Jaquet I, Lançon C, et al. High variability in the exposure of baclofen in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res. 2014 Feb;38(2):316–

96. Liu J, Wang L-N. Baclofen for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD008502.

97. Lesouef N, Bellet F, Mounier G, Beyens M-N. Efficacy of Baclofen on Abstinence and Craving in Alcohol-dependent Patients: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Therapie. 2014 10;69(5):427–35.

98. Baclofen for the Treatment of Alcohol Drinkers [Oct 2014 from: http://clinicaltrials.gov]

99. Efficacy and Safety of Baclofen for Maintenance of Abstinence in Alcohol Dependent Patients [Oct 2014 from: http://clinicaltrials.gov]

100. SFA. Baclofène, la mesure de RTU en 7 points - Avril 2014 [Oct 2014 from: http://www.sfalcoologie.asso.fr/]

101. Ameli - Baclofène et sevrage alcoolique [Oct 2014 from: http://www.ameli.fr/]

102. CNAM. Colloque sur le Baclofene du 3 Juin 2013 [Oct 2014 from: http://resab.fr/]

103. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. N Engl J Med. 2012;367(14):1279–81.

104. Rolland B, Paille F, Fleury B, Cottencin O, Benyamina A, Aubin H-J. Off-Label Baclofen Prescribing Practices among French Alcohol Specialists: Results of a National Online Survey. PloS One. 2014;9(6):e98062.

105. CCTV_GT Médicament. Rapport Baclofène du 29 Juin 2012 [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr]

106. Comite technique de Pharmacovigilance. Compte rendu du 15 Avril 2014 [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr]

107. Comité technique des CEIP. Comtpe rendu du 05 Juin 2014 [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr]

108. ROLLAND B, DEHEUL S, GUARDIA D, DANEL T, DESMARAIS P, BORDET R, et al. CAMTEA: Le dispositif collégial de prescription hors AMM des addictologues du Nord-Pas de Calais. Alcoologie Addictologie. 2012;34(4):313–21.

109. Rolland B, Deheul S, Louvet A, Gautier S, Cottencin O, Bordet R. Baclofène et cirrhose: analyse de la littérature et précautions d'emploi adoptées au sein du dispositif CAMTEA. Thérapie. 2014;69(2):143–7.

110. Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Compte-rendu du 19 mars 2013 [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr]

111. Portail de la RTU du Baclofène - Identification [from: https://www.rtubaclofene.org]

112. Association BACLOFENE - Baclofène alcoolisme [Oct 2014 from: http://www.baclofene.org]

113. Commission d'Evaluation Initiale du bénéfice/risque des produits de santé. Compte-rendu du 30 Janvier 2014 [Oct 2014 from: http://ansm.sante.fr]

114. Communique de presse des psychiatres sur la RTU du baclofène - Mars 2014 [Oct 2014 from: http://www.baclofene.org]

115. Projet de loi PLFSS 2013 [from: http://www.securite-sociale.fr]

116. De Beaurepaire R. The Use of Very High-Doses of Baclofen for the Treatment of Alcohol-Dependence: A Case Series. Front Psychiatry [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2014 Nov 26];5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193236/

Annexes

Annexe 1 : Fiche CIOMS I pour l'enregistrement d'un cas de pharmacovigilance

Annexe 2 : Formulaire CERFA n°15031 pour la déclaration d'effet indésirable réservée aux patients

Annexe 3 : Formulaire CERFA n°10011 pour la déclaration d'effet indésirable réservée aux professionnels de santé

Annexe 4 : Fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs : fiche d'initiation du traitement et fiche de suivi dans le cadre de la RTU du baclofène

Annexe 5 : Note d'information au patient sur le contexte de sa prise en charge dans le cadre de la RTU du baclofène

Annexe 6 : Attestation mensuelle de traitement pour le patient dans le cadre de la RTU du baclofène

Annexe 1 : Fiche CIOMS I pour l'enregistrement d'un cas de pharmacovigilance

CIOMS FORM*

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIAL	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4 - 6 REACTION ONSET			8 - 12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 - 13 DESCRIBE REACTION (S) (Including test/lab data) Event : Comment :										☐ PATIENT DIED ☐ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION ☐ INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY ☐ LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (including generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG ? ☐ YES ☐ NO ☐ NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION ? ☐ YES ☐ NO ☐ NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g; diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc. ...)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		*Subsidiary Reference Number* Other references
	24b. MFR CONTROL N°	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE ☐ STUDY ☐ LITERATURE ☐ HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE ☐ INITIAL ☐ FOLLOW-UP	

Describe reaction (continuation) :

Annexe 2 : Formulaire CERFA n°15031 pour la déclaration d'effet indésirable réservée aux patients

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 36 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant.** Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.*

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable

Nom
Prénom
E-mail
Téléphone
Adresse
Code postal Commune
Sexe F M
Poids Taille
Date de Naissance
Ou Age au moment de l'effet
Antécédents du patient

Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)

Nom
Prénom
E-mail
Téléphone
Adresse
Code postal Commune

Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :

par le nouveau né directement
par la mère pendant l'allaitement
par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s)
si disponible, indiquer la date des dernières règles
par le père

Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable

Nom
Prénom
E-mail
Téléphone
Adresse
Code postal
Commune
Qualification

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Evénement indésirable

Date de survenue

Jour mois année

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet :
Utiliser le cadre ci-après

Evolution

Guérison
sans séquelle
avec séquelles, lesquelles
en cours
Sujet non encore rétabli

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) :

NON OUI

Préciser :

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas…), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :
- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie …) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc …)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Annexe 3 : Formulaire CERFA n°10011 pour la déclaration d'effet indésirable réservée aux professionnels de santé

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité

Nom (3 premières lettres) ☐☐☐

Prénom (première lettre) ☐

Sexe F M

Poids ☐ Taille ☐

Date de Naissance

Jour mois année

Ou

Age ☐

Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :

par le nouveau-né
- directement
- via l'allaitement

par la mère durant la grossesse lors du ☐ trimestre(s)

si disponible, indiquer la date des dernières règles

par le père

Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

	Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant
1						
2						
3						
4						
5						
6						

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) **par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** *préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot*

Déclaration d'hémovigilance : oui non

Effet

Département de survenue ☐

Date de survenue

Jour mois année

Durée de l'effet ☐

Nature et description de l'effet :
Utiliser le cadre ci-après

Gravité

- **Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation**
- **Incapacité ou invalidité permanente**
- **Mise en jeu du pronostic vital**
- **Décès**
- **Anomalie ou malformation congénitale**
- **Autre situation médicale grave**
- **Non grave**

Evolution

- **Guérison**
  - sans séquelle
  - avec séquelles
  - en cours
- **Sujet non encore rétabli**
- **Décès**
  - dû à l'effet
  - auquel l'effet a pu contribuer
  - sans rapport avec l'effet
- **Inconnue**

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :
- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 4 : Fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs : fiche d'initiation du traitement et fiche de suivi dans le cadre de la RTU du baclofène

ANNEXE I : FICHES DE SUIVI MEDICAL

1. Fiche d'initiation de traitement ou Fiche d'entrée dans le suivi dans le cadre de la RTU pour les patients déjà sous traitement par baclofène
2. Fiche de suivi

Tableau récapitulatif des données à colliger par fiche :

	Initiation de traitement	Suivis (consultations ou contacts téléphoniques)	si arrêt du traitement
Historique du patient :			
Objectifs du patient	X		
Vérification des critères de prescription dans la RTU	X		
Dépendance :			
Tentative précédente (oui/non)	X		
Consommation (g d'alcool dans la semaine précédente)	X	X	
Score de craving (0 à 10)	X	X	
Bilan biologique (si disponible) :			
ALAT / ASAT	X	X	X
Gamma GT	X	X	X
Survenue d'un événement indésirable depuis le dernier suivi (si oui) et nature selon la liste proposée :			
Fracture		X	X
Chute		X	X
Accident de la voie publique		X	X
Trouble anxieux ou dépressif sévère		X	X
Idées suicidaires		X	X
Tentative de suicide		X	X
Autres comportements suicidaires		X	X
Décompensation maniaque		X	X
Convulsions		X	X
Coma		X	X
Autre événement indésirable jugé médicalement significatif		X	X
Traitement par Baclofène :			
Date de début de traitement par baclofène	X	X	
Date de fin de traitement par baclofène			X
Posologie (mg/j) et Phase (titration ou plateau)	X	X	
Raison principale d'arrêt			X

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

OU FICHE D'ENTREE DANS LE SUIVI DANS LE CADRE DE LA RTU POUR LES PATIENTS DEJA SOUS TRAITEMENT

Médecin prescripteur : **Adresse e-mail :** **Numéro RPPS :** **Date de contact:** |__|__| |__|__| |__|__|__|__| JJ MM AAAA	**Initiales patient :** |__|__|__| - |__| *(NOM – Prénom)* **Date de naissance :** |__|__| |__|__| |__|__|__|__| JJ MM AAAA **Sexe :** ☐ Masculin ☐ Féminin **N° de patient :** |_____| *(Sera attribué automatiquement par le système lors de la déclaration par le médecin)*

PATIENT

☐ **Initiation de traitement : Objectif du patient :**

Affichage conditionnel si le patient est en initiation de traitement

☐ Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale

☐ Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool

☐ **Patient déjà en cours de traitement par Baclofène :**

Affichage conditionnel si le patient est déjà en cours de traitement

Date de début du traitement |___| |____| |_____| (JJ/MM/AAAA)

Posologie actuelle* : _____ mg / j le patient est-il en phase de :

☐ plateau ☐ titration

**Attention : en cas de posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.*

Le patient répond-il aux critères de la RTU (notamment le respect des critères de prescription et l'absence de contre-indications) ?

☐ Oui ☐ Non => *Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité*

Le patient a-t-il été informé de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM ?

☐ Oui ☐ Non=> *Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité*

Le patient a-t-il reçu la note d'information et a-t-il été informé de l'interdiction de conduire ou d'utiliser des machines en début de traitement ?

☐ Oui ☐ Non => *Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité*

HISTOIRE DE LA DEPENDANCE

Patient ayant déjà fait des tentatives infructueuses de maintien de l'abstinence ou de diminution de la consommation d'alcool avec des autres traitements ayant une AMM pour ces indications :

☐ Oui ☐ Non => *Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité*

Dépendance :

- **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool [6], au cours de la semaine précédant la visite :**

  |____| gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

  (6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif ⇒ 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau (lien)

- **Score de Craving :** ***Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente ?*** *(entourer un des nombres ci-dessous)*

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais										*Tout le temps*

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? . ☐ Oui ☐ Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Date du dernier bilan : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (JJ/MM/AAAA)

Résultats :		*Unité SI*	*Autre Unité*	*Valeur*
ALAT :	UI/L	_____	|_____|	|_____|
ASAT :	UI/L	_____	|_____|	|_____|
γGT :	UI/L	_____	|_____|	|_____|

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.
Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc…)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

FICHE DE SUIVI
TOUS LES 15 JOURS EN PERIODE DE TITRATION OU MENSUEL

Médecin prescripteur :	**Initiales patient :** |__|__|__|__| - |__| *(NOM – Prénom)*
Adresse e-mail :	
Numéro RPPS :	**Date de naissance :** |__|__| |__|__| |__|__|__|__| JJ MM AAAA
	Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
Date de contact : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| JJ MM AAAA	**N° de patient :** |_____| *(automatique)*

➢ **Type de contact :** ☐ **Téléphonique**
☐ **Consultation en cabinet**

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR BACLOFENE

Affichage conditionnel : S'il s'agit de la première fiche pour un patient en instauration de traitement

Date d'instauration du traitement : \|___\| \|___\| \|_____\| (JJ/MM/AAAA)

Nom de marque du traitement reçu depuis le dernier contact
Baclofène Zentiva® ☐ **Liorésal®** ☐

➢ **Le patient est-il toujours sous traitement ? Oui** ☐ **Non** ☐

↳ **Si Oui** : **posologie actuelle :** _____ mg / j ; le patient est-il en phase de : ☐ plateau ☐ titration

⇨ *En cas de posologie supérieure à 120 mg/j vous devez solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA).*

⇨ *En cas de posologie supérieure à 180 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.*

Affichage conditionnel à la place des deux phrases au-dessus : S'il s'agit d'un patient âgé de plus de 65 ans

⇨ *Attention, votre patient est âgé de plus de 65 ans, la progression posologique doit être encore plus prudente, en cas de posologie supérieure ou égale à 120 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie*

⇨ *La posologie de 300 mg/j ne doit pas être dépassée.*

>> Si la posologie est supérieure ou égale à 120 mg/jour :
Avez-vous obtenu un avis favorable d'un spécialiste? ☐ Oui ☐ Non
=> Si la réponse est non, vous ne devez pas continuer à augmenter les doses avant d'avoir adressé votre patient à un spécialiste

↳ **Si Non,**

↳ **Date de dernière prise du traitement** : \|_____\| \|_____\| \|_____\| (JJ/MM/AAAA)

↳ **Posologie avant l'arrêt** => Dose totale journalière: _____ mg/j et Prise(s) : ___ / jour

↳ **Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible) :**

☐ Effet thérapeutique non satisfaisant
☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement
☐ Patient perdu de vue - date dernière visite : \|____\| \|____\| \|_____\| (JJ/MM/AAAA)

☐ Décès : préciser la date : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (JJ/MM/AAAA)

↳ Décès suspecté être lié au traitement par Baclofène: ☐ Oui [1] ☐ Non

☐ Effet indésirable lié au **baclofène** [1]

☐ Grossesse

☐ Autre raison :

(1) Vous avez signalé un évènement indésirable ou un décès susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

SUIVI DE LA DEPENDANCE

➢ **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool[6], au cours de la semaine précédente:**

|__|__| gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif ⇒ 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau (lien)

➢ **Score de Craving :** ***Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente?*** *(entourer un des nombres ci-dessous)*

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais										*Tout le temps*

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du medecin lors de la saisie de la CDA

(2) Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.
Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc…)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? ☐ Oui ☐ Non

↳ *Si oui, merci de les reporter ci-dessous*

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Date du dernier bilan : |___| |___| |_____| (JJ/MM/AAAA)

Résultats :		*Unité SI*	*Autre Unité*	*Valeur*
ALAT :	UI/L	_____	|_____|	
ASAT :	UI/L	_____	|_____|	
γGT :	UI/L	_____	|_____|	

TOLERANCE

➢ **Depuis la dernière visite, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants?**

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

		Préciser la gravité de cet événement	Suspectez-vous que l'événement soit susceptible d'être dû au baclofène ?
Fracture	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Chute	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Accident de la voie publique	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Trouble anxieux sévère	☐ Oui	☐Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Trouble dépressif sévère	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non

Idées suicidaires	☐ Oui	☐• Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Tentative de suicide	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Autres comportements suicidaires	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Décompensation maniaque	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Convulsions	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Coma	☐ Oui	☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non
Autre évènement indésirable jugé médicalement significatif : _____ (à compléter)		☐ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	☐ Oui (3) ☐ Non

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à suspectez-vous que l'un de ces évènements soit susceptible d'être dû au baclofène ?

(3) Vous avez signalé un évènement indésirable susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

Affichage conditionnel si le médecin n'a coché oui à aucun EI et rien noté dans la zone de texte libre

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/), à l'aide du formulaire Cerfa disponible en Annexe V du protocole (lien).

Annexe 5 : Note d'information au patient sur le contexte de sa prise en charge dans le cadre de la RTU du baclofène

ANNEXE IV : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription en

UTILISATION HORS AMM DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par baclofène dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :
- des informations générales sur la RTU,
- des informations sur le médicament, les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène

Le baclofène 10 mg, comprimé est disponible pour le traitement de la dépendance à l'alcool dans le cadre d'une RTU et plus précisément pour aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou pour réduire la consommation d'alcool. Une RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu' il existe un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Ce dispositif permet donc la prescription de ce médicament dans les deux situations suivantes, non autorisées par l'AMM :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des traitements disponibles »
  et
- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

  Lors de la première visite, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du baclofène 10 mg, comprimé dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

  Le traitement sera alors prescrit pour une période maximum de un (1) mois. Une attestation de traitement dans le cadre de cette RTU vous sera alors remise par votre médecin avec votre ordonnance.

Une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours pendant la phase de progression posologique afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Vous devrez suivre les indications de votre médecin.
Vous devrez ensuite vous rendre chez votre médecin pour des visites de suivi chaque mois. Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole de suivi élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du

Médicament et des Produits de santé (ANSM). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du baclofène lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés (Novartis et Sanofi) et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront analysées et les résultats seront régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du baclofène.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Vous pouvez également vous opposer à la collecte et au traitement de vos données ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité de votre médecin et non dans le cadre de cette RTU.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par baclofène est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur le baclofène

Vous trouverez dans chaque boite de médicament, la notice destinée au patient. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du baclofène 10 mg, comprimé dans ces indications relatives à l'alcoolo-dépendance sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles, concernant votre santé et le traitement et ses effets sur vous seront collectés.

L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

La durée totale de cette RTU est de 3 ans.

Dans le cadre de cette RTU, ce médicament ne doit pas être pris en cas de :

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non-prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- maladie du rein, du cœur ou du poumon sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises d'épilepsie ;
- maladie de Parkinson ;
- maladie du foie sévère ;

- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 80 mg/jour et, à l'hôpital, jusqu'à 120 mg par jour. Dans le cadre de la RTU, la dose pourra progressivement être augmentée et dépasser cette dose autorisée. Un deuxième avis médical par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance est nécessaire à partir d'une dose de 120 mg par jour. Et pour une dose supérieure ou égale à 180 mg par jour (ou supérieure à 120 mg par jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans), un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie sera demandé.

La posologie ne devra jamais excéder 300 mg par jour.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :
- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation , trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement) ;
- fracture, chute, accident de la voie publique
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Toutefois l'ANSM a estimé au vu des données existantes que les bénéfices pouvaient être présumés supérieurs aux risques pour certains patients dépendants afin de les aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou à réduire leur consommation d'alcool.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement–patients (cf Annexe V) disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe 6 : Attestation mensuelle de traitement pour le patient dans le cadre de la RTU du baclofène

RTU Baclofène
Attestation mensuelle de traitement

A remettre au patient avec l'ordonnance

Madame, Monsieur,

Vous êtes traité(e) dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Baclofène et une note d'information vous a été remise pour cette utilisation hors AMM.

Posologie indiquée sur l'ordonnance :

Le traitement (Liorésal ou Baclofène Zentiva) vous a été prescrit à la dose de :

.....

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et de vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez un effet indésirable.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide , confusion, vertige, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement),
- fracture, chute, accident de la voie publique,
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- des troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Si vous pensez présenter un de ces effets ou tout autre effet indésirable, merci de le signaler au médecin qui vous suit dans le cadre de cette RTU.

Cachet médecin

Fait à .....

Date :

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance**

2015

Nom - Prénoms : Coacolo Camille, Morgan

Titre de la thèse : Suivi des modalités de prescriptions dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) accordée au baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool.

Résumé de la thèse :

En 2011, l'ANSM a créé la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour répondre au problème de santé publique, associé à la prescription hors-AMM en France. La première RTU mise en place concerne le baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance. Sa prescription hors-AMM est signalée en France depuis 2006 et la communauté scientifique a réalisé des études apportant les données d'efficacité et de tolérance nécessaires à l'évaluation de son rapport bénéfice/risque dans cette indication. Le cadre de prescription qu'offre la RTU doit permettre l'accès au baclofène aux patients concernés et garantir la sécurité d'emploi du baclofène. L'application de la RTU par les professionnels de santé en termes de respect des modalités de prescription et de recueil des données, amène à discuter d'une évolution de la RTU afin qu'elle réponde à ses objectifs.

MOTS CLÉS : PHARMACOVIGILANCE - BACLOFENE - DEPENDANCE A L'ALCOOL - RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION - FRANCE.

JURY

PRÉSIDENT : Pr. Alain Pineau, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESSEURS :
Dr. Anne-Lise Ruellan, Praticien attaché au CRPV de Nantes ; Dr. Gwenaëlle Veyrac, Praticien hospitalier au CRPV de Nantes ; Dr. Colette Jouny, Pharmacien titulaire d'officine, 17 Chaussée de la Madeleine, 44000 Nantes ; Dr. Alexandra Coulon, Pharmacien chez Sanofi, 1, avenue Pierre-Brossolette, 91385 Chilly-Mazarin.

Adresse de l'auteur : M^{me} Camille COACOLO, 1, rue de Norvège 35200 Rennes, FRANCE