

## EDITORIAL

## Doit-on étendre l'utilisation du baclofène au maintien de l'abstinence dans le trouble de l'usage d'alcool ?

Rolland Benjamin<sup>1</sup>, Karila Laurent<sup>2</sup>, Franchitto Nicolas<sup>3</sup>, Barrault Camille<sup>4</sup>, Naassila Mickael<sup>5</sup>,  
Société Française d'Alcoologie



1. Service universitaire d'addictologie de Lyon (SUAL), hospices civils de Lyon, CH Le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69500 Lyon, France, PSYR2, CRNL, U1028, CNRS, UMR5292, Inserm, UCBL1, Lyon, France
2. Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions Hôpital Universitaire Paul Brousse (AP-HP) – Université Paris Saclay UR PSYCOMADD, Bât Galilée - Porte 44 - 12 Av Paul Vaillant Couturier, Villejuif 94800
3. UFR de Médecine, Service clinique d'addictologie, CHU de Toulouse, INSERM UMR1295, EQUITY " Incorporation biologique, inégalités sociales, épidémiologie du cours de la vie, cancer et maladies chroniques, interventions, méthodologie ", Université de Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France
4. Unité d'hépatologie, des maladies digestives et d'addictologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil 83056, France.
5. Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMR1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances, Chemin du Thil, 80025, Amiens

\* Correspondance : Prof. Benjamin Rolland, [benjrolland@gmail.com](mailto:benjrolland@gmail.com)

L'idée de cet éditorial est venue lors d'un symposium sur le baclofène organisé pendant le 19<sup>ème</sup> congrès de la Société européenne de recherche biomédicale sur l'alcoolisme, ESBRA (1-3 septembre 2023 à Graz, Autriche).

À ce jour, la France demeure le seul pays à avoir approuvé l'utilisation du baclofène pour traiter le trouble de l'usage d'alcool (TUA). L'autorisation du baclofène a été accordée exclusivement pour la réduction de la consommation d'alcool, en deuxième ligne après le nalméfène (1). Avant cette autorisation, le baclofène a été prescrit de manière intensive hors AMM pendant près d'une décennie et à des doses pouvant atteindre 300 à 400 mg par jour, avec comme indication la réduction progressive de la consommation d'alcool (2).

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a approuvé l'utilisation du baclofène en deuxième intention en octobre 2018 pour le traitement du TUA. Cette autorisation recommande son usage en complément d'un soutien psychosocial, avec une dose quotidienne maximale autorisée de 80 mg (1). Cette évolution a été influencée par l'expérience personnelle du cardiologue français Olivier Ameisen, qui a traité son TUA en utilisant des doses extrêmement élevées de baclofène en s'inspirant des doses utilisées dans les recherches précliniques sur l'animal. Il a ensuite partagé son parcours dans son livre à succès "Le Dernier Verre" (3).



Les essais cliniques internationaux sur le baclofène dans le TUA l'avaient testé sur maintien de l'abstinence et à des doses beaucoup plus faibles, généralement entre 30 et 80 mg par jour. La question de la posologie appropriée a suscité un débat majeur en France, en raison des effets sédatifs potentiellement liés à la dose. Une étude française, s'appuyant sur les données exhaustives de la base de données de l'assurance maladie, a révélé une association significative entre la posologie de baclofène et les risques accrus d'hospitalisation et de mortalité (4,5). Cependant, cette étude a fait l'objet de critiques car elle n'a pas pris en compte les doses d'alcool consommées quotidiennement, ce qui pourrait également expliquer les hospitalisations et la mortalité observées. Initialement, la dose maximale de baclofène avait été fixée à 80 mg par jour en raison de l'augmentation préoccupante des cas d'auto-intoxication, y compris des tentatives de suicide et des surdoses accidentelles. Cependant, après un long litige entre l'Agence française du médicament et les associations de patients, cette limitation a été levée par décision de justice. Aujourd'hui, l'autorisation du baclofène ne comporte plus de restrictions de dosage (6).

L'approche française a été assez atypique, en utilisant des doses élevées pour réduire progressivement la consommation d'alcool. Cette pratique a en effet précédé la commercialisation du nalméfène et a ouvert la voie à la nouvelle stratégie de réduction de la consommation.

Une revue systématique Cochrane et une méta-analyse sur l'efficacité et la sécurité du baclofène viennent remettre en question l'indication du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool (7). En effet, dans cette étude, l'efficacité est significative, mais uniquement, pour le maintien de l'abstinence, réduisant le risque continu de rechute de 13 % en moyenne par rapport au placebo (7). Il est très intéressant de noter aussi que cet effet significatif a été trouvé dans des études utilisant le baclofène à faibles doses, et uniquement chez des patients récemment désintoxiqués. En revanche, aucun effet significatif n'a été trouvé sur les niveaux de craving et sur les résultats de réduction de la consommation, tels que la réduction du nombre de jours de forte consommation d'alcool, ou du nombre total de verres consommés par jour de consommation. La majorité des études incluses dans la méta-analyse étaient basées sur des protocoles utilisant des doses faibles ou modérées et la méta-analyse a jugé la sécurité du baclofène comme bonne.

Si l'efficacité du baclofène est plutôt sur le maintien de l'abstinence et non sur la réduction de la consommation, on peut alors s'interroger sur son mécanisme d'action. Le baclofène est un agoniste du récepteur GABA-B du GABA. L'hypothèse d'un effet substitutif entre alcool et baclofène ne semble plus tenir et d'autres mécanismes doivent dès lors être envisagés pour expliquer une efficacité liée au maintien de l'abstinence (8,9). La méta-analyse n'a trouvé aucune différence entre le baclofène et le placebo en ce qui concerne le craving, l'anxiété et la dépression (7).

L'introduction de faibles doses, après une période de désintoxication supervisée, semble devenir, sinon la seule indication, du moins une option supplémentaire de l'autorisation officielle, car elle s'est révélée être la pratique et la plus fondée sur des preuves jusqu'à présent dans le TUA. En cohérence avec ses recommandations précédentes, la Société Française d'Alcoologie ne plaide pas pour la suppression de l'indication de réduction de la consommation et l'utilisation occasionnelle de doses élevées, en fonction des situations et des besoins individuels des patients (10–12). Cependant, l'utilisation de doses élevées de baclofène devrait nécessiter une supervision intensive des patients et une réévaluation très régulière du rapport bénéfice-risque du traitement.

À la lumière des résultats de la méta-analyse d'Agabio et al., cet éditorial vise à suggérer la reconsidération de l'indication du baclofène en France dans le maintien de l'abstinence (7). La France, qui a été pendant plus de dix ans un laboratoire national de l'utilisation du baclofène pour le TUA, devrait maintenir cette option pharmacologique dans la réduction de la consommation d'alcool, mais devrait adapter l'indication

officielle, à la lumière des preuves les plus récentes et les meilleures dans le domaine, qui suggèrent que le baclofène peut aider les personnes dépendantes de l'alcool à maintenir l'abstinence.

## 1. Références

1. ANSM. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance - Communiqué [Internet]. Actualités ANSM. 2018. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-lalcoolo-dependance-communique>
2. Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Alcohol-dependence: the current french craze for baclofen. *Addiction* [Internet]. 2012 Apr 11;107(4):848–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2011.03752.x>
3. Ameisen O. *Le Dernier Verre*. Denoël. Paris; 2008. 298 p.
4. Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Gautier S, Auffret M, et al. Baclofen for alcohol dependence: Relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015 Oct;25(10):1631–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X15001649>
5. Chaignot C, Zureik M, Rey G, Dray-Spira R, Coste J, Weill A. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoeconom Drug Saf* [Internet]. 2018 Nov;27(11):1239–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4635>
6. ANSM. Alcool-dépendance : nouvelles recommandations posologiques pour le baclofène [Internet]. Actualités ANSM. 2021. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/alcoolo-dependance-nouvelles-recommandations-posologiques-pour-le-baclofene>
7. Agabio R, Saulle R, Rösner S, Minozzi S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 Jan 13;2023(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012557.pub3>
8. Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol* [Internet]. 2012 Feb 8;26(2):205–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881111408463>
9. Rolland B, Bordet R, Deheul S, Cottencin O. Baclofen for Alcohol-Dependence. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2013 Apr;33(2):280–1. Available from: <https://journals.lww.com/00004714-201304000-00036>
10. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2016 Jan;22(1):25–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cns.12489>
11. *Recommandations de bonne pratique - Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement D'après la méthode « Recommandations pour la pratique clinique » 09 février 2015 Version actualisée le 05 juin 2023* [Internet]. 2023. Available from: <https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/RECO-SFA-Version-2023-2-2.pdf>
12. Louvet A, Trabut J, Moreno C, Moirand R, Aubin H, Ntandja Wandji LC, et al. Management of alcohol-related liver disease: the French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int* [Internet]. 2022 Jun 29;42(6):1330–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15221>