



## L'étude BACLOPHONE de pharmacovigilance participative : pour mieux connaître les effets secondaires du baclofène dans l'alcoolodépendance

*The BACLOPHONE cohort study: phone-based safety monitoring to better know the side effects of baclofen in alcohol use disorder*

B. Rolland<sup>1,2</sup>, M. Auffret<sup>3</sup>, C. Masquelier<sup>4,5</sup>, R. Bordet<sup>2,3</sup>, S. Gautier<sup>2,3</sup>

Depuis 2008, le baclofène est utilisé hors autorisation de mise sur le marché, et parfois à hautes doses, dans le trouble d'usage d'alcool (TUAL). L'encadrement réglementaire par la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de 2014 a donné à ce traitement une légitimité attendue par les prescripteurs et les associations de patients.

Dans l'attente des résultats des essais cliniques d'efficacité, annoncés pour ce mois de septembre, de nombreuses questions de sécurité restent à préciser. L'étude BACLOPHONE, récemment commencée en région Hauts-de-France, est une étude de pharmacovigilance téléphonique qui doit être réalisée auprès de 800 patients, au moment de l'instauration de leur traitement par baclofène pour TUAL. Ils sont suivis pendant 1 an ou jusqu'à l'arrêt de ce traitement. On étudie en détail tous les événements indésirables afin d'en déterminer l'imputabilité exacte. On note donc, au jour le jour, pour chaque patient, les consommations d'alcool et d'autres substances associées et les doses de tous les traitements. À noter : les patients inclus ne correspondent par forcément aux exigences de la RTU.

Tous les prescripteurs de baclofène de la région peuvent proposer à leurs patients d'être inclus dans l'étude. Au-delà de l'intérêt scientifique propre de l'étude, une rémunération financière est prévue pour les médecins qui incluent leurs patients.

Since 2008, baclofen has been used off-label, occasionally using high doses, for treating alcohol use disorder (AUD). The regulatory supervision of the 2014 temporary recommendation for use (TRU) measure has given baclofen a legitimacy that was awaited by both the prescribers and the patient associations. While the results of the efficacy clinical trials have been announced for next September, numerous safety issues are still to be addressed with regard to this medication.

The BACLOPHONE study has recently started in the Hauts-de-France region. BACLOPHONE is a phone-based pharmacovigilance conducted among almost 800 patients in whom a baclofen prescription has been started for AUD. Patients will be followed-up during 1 year, or until baclofen has been stopped. All occurring adverse events are thoroughly studied, with the aim to assess the exact causality of baclofen. Day by day drinking patterns, baclofen and other drug doses, and other substance uses, are systematically noted. The fulfilment to the TRU criteria is not required for including patients in the study.

Every baclofen prescribers of the Hauts-de-France region can propose to their patients to be included in BACLOPHONE. Beyond the mere scientific prospects of the study, a financial remuneration is provided to the prescribers who will include their patients in the study.

**Mots-clés :** Baclofène, addiction, alcoolodépendance, sécurité du médicament, effets secondaires, pharmacovigilance  
**Keywords :** Baclofen, addiction, alcoholism, drug safety, drug-related side effects and adverse reactions, pharmacovigilance

### COMPLÉMENTAIRE DES ÉTUDES BACLOVILLE ET ALPADIR

Depuis 2008, le baclofène s'est progressivement fait une place dans le paysage addictologique français. Initialement autorisé en neurologie, le baclofène fait désormais l'objet d'une utilisation à hautes doses (c'est-à-dire jusqu'à 300 mg/j) dans le traitement de l'alcoolodépendance, que ce soit dans le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation. Même s'il est toujours utilisé à ce jour "hors autorisation de mise sur le marché" (AMM), il bénéficie d'une mesure officielle de Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et a été intégré dans les recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'alcoologie (1, 2). En 2015, une première étude d'efficacité en double aveugle est venue apporter un argument en faveur de l'efficacité du baclofène à hautes doses (3). On attendait l'annonce des résultats des 2 essais cliniques français BACLOVILLE et ALPADIR lors du congrès de l'International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) de Berlin, de ce mois de septembre.

Pourtant, au-delà de son efficacité, le baclofène nécessite également des études de sécurité, destinées à préciser quels sont ses effets secondaires et, plus précisément, à différencier ceux qui lui sont propres des événements indésirables qui ont d'autres causes : par exemple, les consommations d'alcool, d'autres substances, et les autres traitements psychotropes. C'est dans ce cadre que l'étude BACLOPHONE, de **phase IV**, a démarré au début de l'année dans la région Hauts-de-France. Destinée à durer 3 ans, elle observera par un système de suivi téléphonique les patients recevant du baclofène.

### OBJECTIFS, MATÉRIELS ET MÉTHODES

BACLOPHONE est une **étude de cohorte prospective** menée avec **782 patients** atteints de TUAL, au cours de la première année suivant

<sup>1</sup> Service de psychiatrie et d'addictologie, CHRU de Lille.

<sup>2</sup> Département de pharmacologie, Inserm U1171, université de Lille, Lille.

<sup>3</sup> Centre régional de pharmacovigilance, CHRU de Lille.

<sup>4</sup> Centre universitaire de recherche et d'exploration (CURE), SCALab UMR 9193-CNRS, université de Lille, Lille.

<sup>5</sup> CURE, hôpital Fontan1, Lille Cedex.

l'instauration de leur traitement par baclofène. L'objectif principal est d'évaluer la proportion de ceux qui l'arrêtent durant la première année à la suite de la survenue d'un effet indésirable grave. Le recueil des données concernant les doses de baclofène prises, les consommations d'alcool ainsi que la nature exacte de l'effet indésirable et ses caractéristiques d'apparition permettra d'étudier le lien entre la survenue de chaque type d'effets secondaires et les doses de baclofène.

Les objectifs secondaires sont, d'une part, d'établir la nature et la fréquence des effets indésirables, l'association entre la survenue de ces effets et la consommation d'alcool, la posologie de baclofène et les traitements psychotropes associés; d'autre part, les facteurs associés à l'évolution des consommations d'alcool et au craving et, enfin, la proportion de prescriptions faites sous RTU.

Les patients peuvent être recrutés directement par tout prescripteur de baclofène travaillant en région Hauts-de-France, qu'il soit médecin généraliste, addictologue, psychiatre, gastro-entérologue ou autre. Le seul travail du prescripteur consiste à recueillir le consentement du patient et à l'adresser au promoteur de l'étude, le CHRU de Lille. Après cela, tout le suivi se fait par téléphone, directement avec le patient.

**Les critères d'inclusion** des patients sont : être majeur, résider en région Hauts-de-France et être suivi par un médecin prescripteur de cette même région, bénéficier d'un régime de protection sociale et recevoir du baclofène depuis moins de 1 mois pour TUAL.

**Les critères de non-inclusion** sont l'impossibilité d'être joint par téléphone, le refus de participer à l'étude ou l'absence d'information éclairée, la grossesse ou l'allaitement, une dépendance à d'autres substances que le tabac ou l'alcool (mais les patients avec usage à risque ou usage nocif d'autres substances, ou bien les patients sous traitements de substitution aux opiacés hors dépendance active à l'héroïne peuvent être inclus). Le non-respect de l'une ou de plusieurs contre-indications de la RTU n'est pas un critère de non-inclusion dans l'étude BACLOPHONE (le protocole de suivi des patients pendant l'étude est décrit dans la figure).

Dans les 15 jours suivant l'inclusion, le patient reçoit 2 appels téléphoniques successifs.

L'équipe de pharmacovigilance du CHRU de Lille se charge du premier appel qui dure 30 minutes environ. Cet entretien est conduit par un médecin ou un pharmacien, qui recueille des données cliniques telles que le poids, l'âge, la taille du patient et ses antécédents médicaux. Il note également les traitements en cours. Il recherche systématiquement des antécédents spécifiques, tels qu'une tentative de suicide, des crises convulsives, ou d'autres consommations de substances, actuelles ou antérieures.

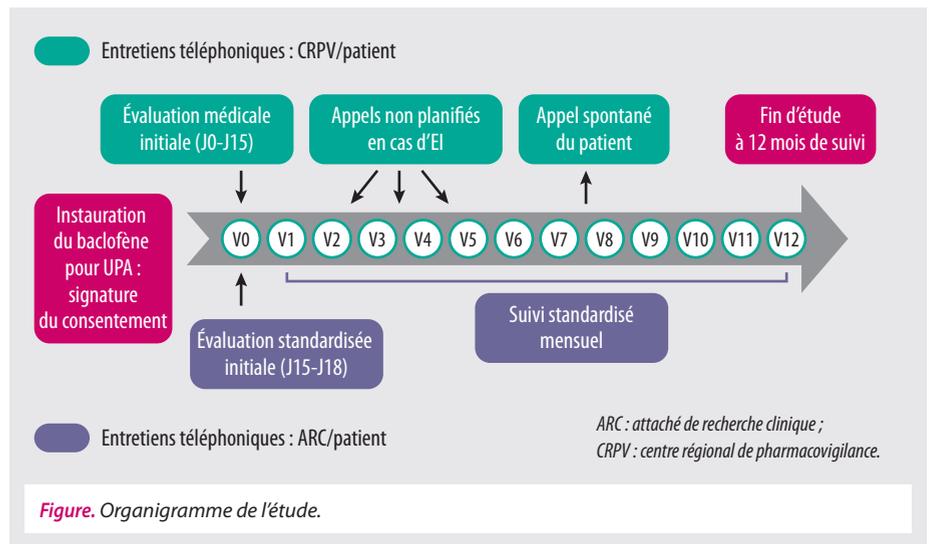


Figure. Organigramme de l'étude.

Le second appel, de 30 minutes également, est réalisé par un attaché de recherche clinique investigateur (ARC) qui, après vérification des critères d'inclusion ou de non-inclusion, recueille l'historique des dernières consommations grâce à un calendrier de recherche validé. Il mesure la sévérité de la dépendance à l'aide du *Severity of Alcohol Dependence Questionnaire* (SADQ) [4] et le niveau de sédation actuel du patient est mesuré sur une échelle spécifique, l'*AB-Neuropsychological Assessment Schedule* (ABNAS) [5].

Au cours de l'année qui suit l'inclusion, l'ARC appelle chaque mois le patient, relève ses consommations d'alcool et la posologie de baclofène pris au cours du mois écoulé depuis le dernier appel, ainsi que son niveau de sédation, à l'aide de l'échelle *A-B neuropsychological assessment schedule* (ABNAS), et le niveau et les heures de craving. Le patient peut mentionner un changement de traitement, la consommation de nouvelles substances et d'éventuels événements indésirables. Dans ce dernier cas – c'est un appel complémentaire non planifié –, l'équipe de pharmacovigilance le rappelle.

Les appels non planifiés de la pharmacovigilance sont réalisés en cas d'effets indésirables rapportés par l'ARC, ou bien à la suite d'un contact avec le patient, voire un médecin qui a eu à le traiter. On étudie minutieusement tout événement indésirable, de manière à déterminer l'imputabilité du baclofène dans sa survenue. On utilise pour cela des échelles internationales d'imputabilité et on évalue également leur gravité.

Plus de détails sur le protocole de l'étude peuvent être trouvés (en anglais) sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02596763>.

## DISCUSSION

En France, l'utilisation hors AMM du baclofène dans le TUAL s'est développée en grande

partie grâce à une implication très importante des associations de patients. Ce militantisme a favorisé l'octroi du financement pour l'étude BACLOVILLE et l'obtention de la publication de la RTU par l'ANSM. L'étude BACLOPHONE s'inscrit dans ce mouvement d'usagers. Elle sollicite directement la participation des patients recevant du baclofène dans le cadre d'une opération visant à faire suivre les informations de sécurité sur leur traitement. L'étude est donc à ce titre soutenue par 3 associations de patients militant pour la promotion du baclofène dans l'alcoolodépendance : *l'association Olivier-Ameisen*, *AUBES* et *BACLOFÈNE*.

Elle s'inscrit également dans une approche scientifique rigoureuse, et a reçu, à ce titre, le soutien de la *Société Française d'alcoologie* (SFA) et de l'*Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie* (ANPAA). Elle est financée conjointement par la *région Hauts-de-France* et le *Groupe interrégional de recherche clinique et d'innovation* (GIRCI) Nord-Ouest.

Les données qui seront fournies par BACLOPHONE seront complémentaires de celles fournies par les essais cliniques d'efficacité BACLOVILLE et ALPADIR pour l'obtention d'une AMM. Elles permettront de préciser les effets indésirables réels du baclofène, alors que de nombreuses publications antérieures de pharmacovigilance ont trop souvent fait l'amalgame entre effets secondaires et événements indésirables, et que la responsabilité du baclofène n'y avait pas été étudiée précisément à l'aide d'outils d'imputabilité validés (6).

Des rapports réguliers sur l'avancée de l'étude et les données descriptives intermédiaires seront remis à l'ANSM. Celles-ci viendront s'ajouter à celles du registre de la RTU afin de permettre à l'agence de régulation de disposer de données actualisées sur le baclofène. Au terme de l'étude, les analyses permettront de déterminer quels sont les facteurs susceptibles



de générer certains effets indésirables fréquents et déjà connus du baclofène, en particulier **les effets sédatifs, les vertiges, les acouphènes, et les insomnies** (7, 8), mais aussi les effets secondaires beaucoup plus rares mais potentiellement plus graves, tels que les **syndromes maniaques, les syndromes de sevrage, ou les situations d'intoxications complexes** impliquant souvent à la fois le baclofène et d'autres psychotropes (9-11). L'étude BACLOPHONE permettra également de déterminer si certains événements indésirables survenant chez les patients traités par baclofène sont réellement liés à ce traitement ou imputables à d'autres causes, comme le risque suicidaire, dont on suggère parfois qu'il l'augmente, alors qu'on n'a jamais démontré à ce jour de lien de causalité (12). Réalisée en situation de "vraie vie", l'étude BACLOPHONE permettra de compléter les résultats attendus des essais cliniques d'efficacité, en affinant les connaissances sur les effets secondaires de la molécule. Elle dira si les contre-indications de prescription de la RTU sont pertinentes ou devraient être modifiées et comment. Elle fournira d'innombrables informations, utiles aux patients comme aux prescripteurs.

Si vous êtes prescripteur de baclofène en région Hauts-de-France, généraliste ou spécialiste, et que vous souhaitez proposer à vos patients prenant du baclofène de participer à l'étude BACLOPHONE, n'hésitez pas à nous contacter à l'adresse [baclophone.npd@chru-lille.fr](mailto:baclophone.npd@chru-lille.fr)

L'inclusion est rémunérée 20 euros par patient au "médecin incluant". Aucun recueil de données n'est demandé au médecin en dehors du recueil de consentement.

**Remerciements.** Les auteurs remercient Samuel Blaise, de l'association Olivier-Ameisen, pour son aide organisationnelle très précieuse. Ils remercient également, pour le soutien à l'étude BACLOPHONE, la Société française d'alcoologie, l'Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie (ANPAA), et les associations Aubes et Baclofène.

M. Auffret, C. Masquelier et S. Gautier déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

B. Rolland déclare avoir des liens d'intérêts avec Ethypharm, Lundbeck, Indivior, Bouchara, Servier, Reckitt Benckiser, BMS, Gilead et Otsuka.

R. Bordet déclare avoir des liens d'intérêts avec le laboratoire Lundbeck.

## Références bibliographiques

1. Agence de sécurité du médicament et des produits de santé. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance, 2014. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/95b2ebc9062e9a86c1b76e05932af34a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/95b2ebc9062e9a86c1b76e05932af34a.pdf)
2. Rolland B, Paille F, Gillet 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* 2016;22(1):25-37.
3. Müller CA, Geisel O, Pelz P et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(8):1167-77.

4. Stockwell T, Murphy D, Hodgson R. The severity of alcohol dependence questionnaire: its use, reliability and validity. *Br J Addict* 1983;78(2):145-55.
5. Brooks J, Baker GA, Aldenkamp AP. The A-B neuropsychological assessment schedule (ABNAS): the further refinement of a patient-based scale of patient-perceived cognitive functioning. *Epilepsy Res* 2001;43(3):227-37.
6. Rolland B, Auffret M, Franchitto N. Safety reports on the off-label use of baclofen for alcohol-dependence: recommendations to improve causality assessment. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:747-51.
7. Rolland B, Labreuche J, Duhamel A et al. Baclofen for alcohol dependence: Relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(10):1631-6.
8. Auffret M, Rolland B, Deheul S et al.; CAMTEA Team. Severe tinnitus induced by off-label baclofen. *Ann Pharmacother* 2014;48(5):656-9.
9. Geoffroy PA, Auffret M, Deheul S, Bordet R, Cottencin O, Rolland B. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics* 2014;55(4):326-32.
10. Rolland B, Jaillette E, Carton L et al. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(1):153-6.
11. Franchitto N, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lançon C. Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol* 2014;49(1):79-83.
12. Baclofène et patients en alcoolodépendance sévère. Début 2013, une balance bénéfices-risques à mieux cerner. *Rev Prescrire* 2013;33(355):353-7.

## Brèves

### TRAITEMENT DE L'ADDICTION À L'ALCOOL: INSUFFISANT EN EUROPE

On savait que les patients qui souffrent d'une addiction à l'alcool sont très insuffisamment pris en charge en France, d'où un "recentrage" des stratégies médicales et thérapeutiques générales sur la réduction des risques et des dommages plutôt que sur le sevrage avant tout. Une équipe internationale a publié récemment les résultats d'une étude portant sur des sujets européens âgés de 18 à 64 ans : 8 476 étaient vus en

médecine générale dans 6 pays et 1 762 reçus par des services spécialisés, dans 8 pays européens (1). Les auteurs constatent que, comme en France, seule une minorité de sujets concernés par ce problème reçoivent un traitement susceptible d'améliorer leur état. Ils ont identifié plusieurs facteurs prédictifs d'une recherche et d'une obtention de prise en charge : le degré de sévérité élevé de la désocialisation, du niveau de la consommation d'alcool, de l'anxiété et de la détresse psychique, les comorbidités et les pertes fonctionnelles, ainsi que le nombre de nuits passées à l'hôpital au cours des 6 derniers mois. D'où l'importance du repérage et de l'intervention précoce, concluent-ils.

1. Rehm J, Manthey J, Struzzo P, Gual A, Wojnar M. Who receives treatment for alcohol use disorders in the European Union? A cross-sectional representative study in primary and specialized health care. *Eur Psychiatry* 2015;30:885-93.

### LES POLITIQUES DE PRÉVENTION DES USAGES NOCIFS D'ALCOOL EN CAUSE

La Cour des comptes a rendu public, le 13 juin dernier, un **rapport critique sur l'état** de la politique actuelle en France en matière d'alcool. Il insiste notamment sur l'absence

de consensus quant au bilan économique global des consommations nocives d'alcool et leur coût sanitaire et social, pourtant reconnu par tous comme très élevé (en termes d'années de vie perdues et de dégradation de la qualité de vie). Il recommande, par ailleurs, le développement de la procédure du repérage précoce et de l'intervention brève (RPIB), et son intégration dans la démarche médicale. Cela implique de renforcer la formation initiale et continue en addictologie, d'associer davantage les personnels infirmiers dans la mise en œuvre de cette démarche et d'en systématiser la pratique, lors des admissions aux urgences ou en établissements de santé.