

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE
(PARIS 6^{ème})
FACULTÉ DE MÉDECINE PIERRE ET MARIE CURIE

ANNEE 2013 **THÈSE** N°2013PA06G080

DOCTORAT EN MÉDECINE

SPECIALITÉ : Médecine générale

PAR

Mlle. SHIN Da-eun

NÉE LE 2/10/1984 à Séoul, Corée du sud

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/11/2013

**TITRE : « Un état des lieux concernant la prescription
hors AMM du baclofène par les médecins généralistes. »**

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr. MEUNIER Nadine (PH)
PRÉSIDENT DE THÈSE : Pr. JAURY Philippe (PU-MG)

Avant propos

Remerciements :

Au Professeur JAURY d'être le président de jury.

Au Docteur MEUNIER pour son aide et ses encouragements au cours de ce travail.

Aux Professeurs GRANGER et DECHELOTTE d'être membres de jury.

Au Docteur DUCHENE pour son rôle de maître de stage et d'être membre de jury.

Au Docteur HOMMEY pour son rôle de tuteur et ses conseils.

Aux Professeurs de la faculté Paris 6 pour m'avoir appris la médecine générale.

Aux médecins généralistes qui ont pris le temps de répondre au questionnaire.

A mes parents, mon frère et Leo qui m'ont soutenu tout au long de ces années d'études.

A mon ami Won.

Table des matières

I.	<u>Introduction</u>	p1
II.	<u>Contexte</u>	p4
	1. Définition de l'alcool-dépendance.	p4
	2. Epidémiologie.....	p5
	3. Signes cliniques et complications de l'intoxication chronique d'alcool.	p6
	4. . Installation de la dépendance : passage de l'usage nocif à la dépendance.	p8
	5. Les facteurs de vulnérabilité de l'alcool-dépendance.	p9
	6. L'aspect neurobiologique de la maladie.	p10
	7. La prise en charge de l'alcool-dépendance.	p11
	8. Les traitements médicamenteux de l'alcool-dépendance : Adjuvants au soutien médical.	p16
	9. Le baclofène (Lioresal®), un médicament soulevant une vraie polémique.	p19
	10. . La prescription hors autorisation de mise sur le marché.	p25
III.	<u>Méthodologie</u>	p27
	1. Objectif de l'enquête.	p27
	2. Type de l'étude.	p28
	3. Elaboration de l'échantillon.	p29
	a. Le lieu	p29
	b. la durée	p30
	c. La population étudiée.	p30
	4. Elaboration du questionnaire.	p31
	a. Les interviews : les pré-requis.	p31
	b. Choix des questions et rédaction du questionnaire.	p32
	5. Modalités pratiques de l'enquête.	p34
	6. Analyses statistiques.	p34

IV.	<u>Résultats</u>	p35
	1. Les demandes de prescription du baclofène par les patients sont fréquentes.	p35
	2. D'assez nombreux médecins prescrivent le baclofène hors AMM pour répondre à la demande des patients.	p36
	3. Les raisons de la prescription du baclofène.	p37
	4. Les raisons de non-prescription.	p38
	5. Les autres raisons des médecins.	p40
V.	<u>Discussion.</u>	p42
VI.	<u>Conclusion.</u>	p50
VII.	<u>Bibliographie</u>	p51
VIII.	<u>Annexes</u>	p54

I. Introduction

L'alcool-dépendance est reconnue comme maladie depuis le 19^e siècle. Aujourd'hui, avec le développement de « l'addictologie », on sait que les patients alcool-dépendants doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire au long cours et que, malgré cela, ils restent exposés à des risques élevés de rechute. En France on estime qu'environ 5% de la population générale souffre d'alcool-dépendance. Les médecins généralistes ont une place privilégiée dans le repérage et la prise en charge de ces patients.

Le traitement de l'alcool-dépendance consiste en un sevrage, suivi d'une longue durée de consolidation de l'abstinence. Pour l'aide au maintien de l'abstinence, plusieurs méthodes ont prouvé leur efficacité. Parmi les moyens médicamenteux, il existe seulement trois molécules ayant l'AMM dans l'indication du traitement des patients ayant des problèmes d'alcool : l'acamprosate et la naltrexone pour l'aide au maintien de l'abstinence et le disulfiram pour la prévention de rechute. Depuis que le mécanisme neurobiologique de la dépendance impliquant le système des neurones dopaminergiques et des récepteurs à GABA est connu, plusieurs études ont été lancées pour rechercher une autre molécule ayant une meilleure efficacité. En 2008, un médicament est médiatisé par la publication d'un livre « le dernier verre » dans lequel, un cardiologue français témoigne de l'efficacité du baclofène (Lioresal®) pour le traitement de son alcool-dépendance. Ce livre éveille la curiosité et l'espoir du public, surtout des patients et de leur entourage.

Les médecins traitants ont vu leurs patients venir demander la prescription de baclofène alors que certains n'avaient pas connaissance de l'efficacité supposée de ce médicament dans le problème de consommation alcoolique. De plus, la Haute Autorité de la Santé n'a pas, à ce

jour, confirmé son efficacité dans cette indication ni sa tolérance aux posologies où il est souvent utilisé dans ce contexte. Les nouvelles études réalisées, à ce jour, portent sur des effectifs de plus de cents patients, à des posologies élevées et sur une durée assez longue d'un à deux ans. Mais il s'agit d'études de faible niveau de preuve scientifique (grade C).

Alors, quel est l'état actuel, en ville, concernant la prescription du baclofène pour les patients alcoolo-dépendants ? La particularité de la situation fait suggérer que les réactions des médecins généralistes divergent. On ignore quel est le pourcentage de médecins, favorables à la prescription de ce médicament, fortement médiatisé, mais hors AMM. On ne sait pas non plus ce qui incite certains médecins à le prescrire, ni ce qui freine son utilisation chez d'autres médecins.

Deux études contrôlées actuellement en cours en France apporteront sans doute des réponses sur l'efficacité et la tolérance de ce médicament dans l'aide au maintien de l'abstinence à l'alcool. Pendant cette période de transition, il a paru intéressant de s'interroger sur la fréquence des demandes de prescription du baclofène auprès des médecins généralistes et sur les attitudes de prescription de ces médecins et les éléments qui guident ces attitudes.

Compte tenu de l'absence d'AMM, on peut s'attendre à des refus de le prescrire chez nombreux médecins. Mais la pression médiatique, la pression des patients les poussent-ils à le prescrire ?

II. Contexte

1. Définition de l'alcool-dépendance.

Le mésusage de l'alcool est défini par différents termes (1). Le terme de « l'usage à risques » est défini par toute conduite d'alcoolisation ponctuelle ou régulière où la consommation est supérieure aux seuils définis par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et non encore associé à un quelconque dommage d'ordre médical, psychique ou social, mais susceptible d'en induire à court, moyen ou long terme. A noter que, les seuils définis, proposés par l'OMS sont de 30g par jours pour les hommes et 20g par jour pour les femmes.

Le terme de « l'usage nocif » est défini par toute conduite d'alcoolisation caractérisée par l'existence d'au moins un dommage d'ordre médical, psychique ou social induit par l'alcool, quels que soient la fréquence et le niveau de consommation.

« L'alcool-dépendance » est caractérisée par une perte de la maîtrise de sa consommation par le sujet et la poursuite de la consommation malgré la survenue de dommages médicaux, psychiques ou sociaux. L'expression de l'alcoolologue Pierre FOUQUET, « Celui qui a perdu la liberté de s'abstenir de boire », reflète bien cette définition de l'alcool-dépendance. Le sujet passe beaucoup de temps à se procurer des boissons, puis à les consommer et à récupérer de leurs effets. Malgré des efforts répétés pour diminuer ou arrêter sa consommation, il n'y parvient pas. Il est en proie à un désir irrépressible de consommer : le « craving ». Aussi l'alcool prend progressivement une place centrale dans la vie du patient avec un schéma très ancré qui interagit avec l'environnement. C'est la forme aboutie du développement des troubles de l'alcoolisation.

2. Epidémiologie

L'OMS a estimé, en 2010, qu'il y a environ 2,5 millions de décès par usage nocif de l'alcool dans le monde. La France est au 5^e rang européen pour sa consommation alcoolique. Cependant, cette consommation est en constante diminution depuis 40 ans. Elle est passée de 27.4 litres par personne/an, en 1960 à 12.7 litres par personne/an, en 2005. Cela est surtout dû à la diminution de la consommation du vin de table. De nos jours, environ 10% (4-4,5 millions) d'adultes peuvent être considérés comme ayant ou ayant eu un usage problématique avec l'alcool, avec une disproportion entre les deux sexes : 15% d'hommes contre 5% de femmes. 1,5 à 2 millions de sujets sont estimés alcoolo-dépendants, ce qui représente 5% de la population générale en France. La population des agriculteurs et des ouvriers non qualifiés est la plus touchée. En cas de chômage, l'incidence augmente et l'usage est le plus souvent à risques.

Or, l'alcool est la première substance psycho-active et une des premières causes de la mortalité évitable après le tabac. En 2007, 110 000 hospitalisations étaient liées à l'alcoolisation aigüe ou chronique ainsi que 49 000 décès liés à l'alcool étaient notés en 2009 (2). De plus, 40% des crimes et délits sont liés à l'alcool et 30% des violences conjugales sont commises en état d'ivresse. L'alcoolisation aigüe ou chronique est donc un problème de santé publique majeur en France et ce, depuis longtemps.

Sur le plan ambulatoire, au cours de l'enquête réalisée par l'ORS (observatoires régionaux de santé), en 2002, en Ile de France, 1707 patients venus consulter leurs médecins traitants ont été interrogés. Cette enquête révèle que 4.5 % des patients ont connu l'alcoolo-dépendance pendant leurs vies et 3.4% sont actuellement alcoolo-dépendants.

3. Signes cliniques et complications de l'intoxication chronique d'alcool.

Quand le sujet a une consommation chronique d'alcool avec ou sans dépendance, les signes cliniques apparaissent. Ce sont les signes non spécifiques de l'intoxication alcoolique.

- signes psychiques : irritabilité, anxiété, état dépressif.

-signes généraux : asthénie, hypersudation, polyurie, trouble du sommeil, réveils précoces.

-signes digestifs : anorexie mentale, pituite matinale, nausées, soif, gastralgies, fausse diarrhée, mauvais état dentaire.

-signes neurologiques : crampes, paresthésies, fatigue à la marche, tremblements, épilepsie, cauchemars, trouble de la mémoire, « trous noirs ».

-signes cardiologiques : HTA, troubles du rythme.

-signes ophtalmologiques : diminution de l'acuité visuelle, perturbation du champ visuel, hyperhémie conjonctivale.

- signes endocrinologiques : impuissance, aménorrhée, stérilité.

-signes locomoteurs : accidents de voie publique répétés, traumatismes, fractures, nécrose aseptique de la tête fémorale, maladie de Dupuytren, lombalgies itératives.

-signes cutanés : rosacée

Ces signes cliniques sont faciles à repérer et permettent aux médecins généralistes de détecter les patients avec la consommation chronique d'alcool. Les patients qui ne sont pas encore dépendants sont souvent en déni de leur problème. Le simple repérage et les informations sur

le seuil de prudence en termes de consommation alcoolique peuvent prévenir le passage en alcool-dépendance.

Ensuite quand la consommation chronique commence à donner les dommages somatiques sur le sujet, on constate des complications de l'intoxication alcoolique. Les pathologies qu'on diagnostique chez ces patients sont nombreuses et graves :

- Digestives : gastrite chronique, malabsorption, ulcères, pancréatite aigüe et chronique.

- Hépatiques: hépatopathie chronique, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire avec ou sans hypertension portale et hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes, carcinome hépatocellulaire.

- Neurologiques : neuropathies périphériques, troubles cognitifs, encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome de Korsakoff avec atrophie cortico-sous-corticale et atrophie cérébelleuse, encéphalopathie hépatique.

- Métabolique : hypokaliémie, hyperuricémie, hyperlipidémie.

- Hématologiques : anémie macrocytaire, thrombopénie, trouble d'hémostase (carence en vitamine K, défaut de synthèse des facteurs 1 et 5, coagulopathie intravasculaire disséminée).

- Cardiovasculaires : cardiomyopathie obstructive.

- Cancérologiques : facteur de risque de nombreux cancers notamment aéro-digestifs.

Sur le plan psychique, le sujet est plus irritable, impulsif, insomniaque, souffrant souvent de cauchemars. Les complications neuro-psychiatriques sont :

-Troubles anxieux.

-Syndrome dépressif : présent chez 30-50% des patients alcoolo-dépendants.

-Suicide : risque élevé du passage à l'acte suicidaire, que le sujet soit déprimé ou non.

-Aggravation de pathologies psychiatriques pré-existantes : trouble bipolaire et schizophrénie.

La conséquence de ces complications mène souvent le sujet vers le désinvestissement familial, social et professionnel, et entraînent parfois des problèmes judiciaires: conduite en état d'ivresse ou violence.

4. Installation de la dépendance : passage de l'usage nocif à la dépendance.

L'alcoolo-dépendance s'installe progressivement sur le long terme et à bas bruit. La consommation est régulière, excessive et répétée jusqu'à ce qu'une dépendance s'installe, parfois après de nombreuses années. Le début est insidieux et il est souvent difficile de définir le moment où l'on entre pleinement dans la maladie. Sans que le sujet ne le réalise, les signes de l'alcoolo-dépendance apparaissent : envie irrésistible de consommer avec pensées obsédantes tournant autour du produit éthylique (craving), parfois des signes de manque physiques (tremblements, sueurs) et besoin d'augmenter de plus en plus la quantité d'alcool pour obtenir les effets connus (bien-être, euphorie, ivresse). Les quantités consommées et la durée de la consommation deviennent plus conséquentes que prévues et finalement la perte de contrôle l'emporte malgré l'envie de cesser de boire. La dépendance finit par se répercuter sur

la vie professionnelle, sociale, conjugale et familiale du sujet. Elle est souvent accompagnée d'autres addictions comme le tabac ou le cannabis (3).

5. Les facteurs de vulnérabilité de l'alcool-dépendance.

Les facteurs individuels et environnementaux participent au développement de l'alcool-dépendance.

Des études faites sur des jumeaux et sur des enfants adoptés montrent qu'il existe une corrélation entre l'alcool-dépendance et le terrain génétique du sujet. La progression en biologie moléculaire a permis d'identifier les gènes impliqués. Les mieux étudiés sont les gènes ALDH2 et ADH1B impliqués dans l'activation des enzymes aldehyde-deshydrogenase et alcool-deshydrogenase. La participation du gène GABA2 codant pour le récepteur GABA-A est prouvée par plusieurs études : son polymorphisme est lié aux différents risques d'alcool-dépendance. D'autres gènes peuvent également être impliqués dans le processus de dépendance ; les récepteurs opioïdes, les gènes liés à la dopamine ou à la sérotonine, ont aussi été étudiés mais sans donner de résultats significatifs (4). L'hétérogénéité de l'alcool-dépendance est une difficulté pour déceler les gènes impliqués dans la maladie. Les études qui tiendraient compte des différents types de dépendance pourraient nous donner, à ce sujet, davantage de résultats.

Les études faites chez des adolescents ont montré qu'il y avait des facteurs prédictifs du développement de l'alcool-dépendance. Les histoires de la maltraitance, la violence familiale et le niveau socio-économique bas contribuent aussi au développement de la maladie.

Les facteurs cliniques peuvent favoriser le développement de la dépendance. Des troubles psychiques préexistants aux conduites d'alcoolisation : Les traits de personnalité

telles que la recherche de la sensation, la susceptibilité à l'ennui, les troubles de la personnalité, les troubles anxieux et dépressifs, la bipolarité et la schizophrénie. Les comorbidités psychiatriques renforcent la gravité de pathologie, pouvant entraîner la désinsertion sociale et la suicide. La recherche de sensations est souvent présente chez les patients ayant une consommation impulsive ou présentant d'autres addictions. L'âge de début précoce de la consommation d'alcool est aussi un facteur de vulnérabilité. Le sujet ayant consommé à un âge plus jeune, présente davantage de risques d'alcoolodépendance. La résistance à l'alcool est un facteur de risques supplémentaire car le sujet a tendance à boire plus d'alcool pour trouver un état d'ébriété comparable à celui des gens qui l'entourent. Ces patients ne sont pas conscients de leur degré de consommation car les signes comportementaux comme la somnolence ou l'instabilité motrice ne surviennent que tardivement.

Par ailleurs, les expositions aux publicités ou aux images incitant à la consommation d'alcool ainsi que l'observation de la consommation d'alcool de leur environnement augmentent, chez eux, le risque d'alcoolodépendance. Les relations sociales autour de l'adolescent sont aussi importantes. Les parents ou d'autres facteurs liés à la famille influencent l'initiation à la consommation d'alcool ainsi que son développement ultérieur. Les adolescents ayant un environnement social plus favorable ont moins de risques d'être initiés précocement à la consommation d'alcool et ils sont moins sujets au développement de l'alcoolodépendance (5).

6. L'aspect neurobiologique de la maladie.

Dans l'alcoolodépendance, il existe, comme dans toutes les dépendances, des altérations durables de l'anatomie et du fonctionnement cérébral. Le principal circuit neuronal

altéré est le circuit dit de la récompense. C'est un circuit méso-cortico-limbique, dont le neuromédiateur principal est la dopamine. Dans l'alcoolodépendance, il existe une hypersécrétion de la dopamine localisée dans l'aire tegmentale ventrale.

D'autres systèmes de neuro-transmission, en inter-relation avec ce système, sont également impliqués et altérés dans l'alcoolodépendance : ce sont les systèmes GABAergiques, glutamaergiques et opioïdes.

Les altérations neuro-biologiques dues à l'alcoolodépendance sont complexes, et ne sont probablement pas toutes identifiées. Elles sont indéniablement objectivées par les méthodes d'imageries cérébrales. Elles expliquent les troubles psycho-comportementaux de l'alcoolodépendance qui peuvent se résumer à une incapacité à contrôler le comportement compulsif de consommation. Cette incapacité est liée à une altération des capacités cognitives, émotionnelles et motivationnelles qui normalement permettent à l'individu de s'adapter. L'imagerie fonctionnelle montre bien une atteinte de ces zones. Ces altérations expliquent également la vulnérabilité à la rechute, lorsque le patient a réussi à arrêter totalement sa consommation.

7. La prise en charge de l'alcoolodépendance.

La prise en charge d'une personne alcoolodépendante se résume en quatre étapes :

- Dépistage et information du problème
- Reconnaissance du problème et rupture
- Sevrage
- Suivi au long terme

La phase de dépistage et d'information du problème d'alcool a souvent lieu en médecine générale. La particularité des patients alcoolo-dépendants qui reconnaissent tardivement leur pathologie fait que le repérage de la maladie est fait souvent par les médecins ou par leur entourage. Beaucoup d'études ont démontré la rentabilité du dépistage précoce concernant les mésusages de l'alcool. Celui-ci permet alors de proposer des conseils simples et codifiés en informant les patients des risques dus à la consommation d'alcool dans une optique de prévention secondaire. C'est le premier temps de repérage de la maladie au cours duquel le médecin traitant a pour rôle d'attirer l'attention des patients alcoolo-dépendants sur leur problème et à les sensibiliser sur la gravité d'un tel comportement. Cela peut se faire par une brève intervention :

- une évaluation de la relation du sujet à l'alcool (score d'AUDIT)

- une information sur les effets aigus et chronique de la consommation d'alcool sur la santé.

- des recommandations autour des seuils de prudence après en avoir exprimé la rationalité. Sachant que ce seuil de prudence se définirait par une quantité de 5g d'alcool par jour, soit un demi-verre par jour pour limiter le risque ; d'après une récente étude anglaise (6).

- des suggestions de diverses tactiques tendant à réduire la consommation d'alcool.

- une valorisation du rôle du patient dans cette entreprise de réduction.

Ces simples conseils peuvent alors être suffisants pour induire un changement durable de son comportement vis-à-vis de l'alcool. Pour les patients ayant un problème de mésusage de

l'alcool sans dépendance, cette intervention du médecin peut empêcher le passage vers l'alcool-dépendance.

Le deuxième temps consiste à renforcer la motivation de patient pour arrêter la consommation d'alcool ou le faire progresser dans les différents stades motivationnels : pré-intention, intention, préparation, action et maintien et consolidation. Or, la plupart des patients restent en phase de la pré-intention ou de l'intention avec l'ambivalence, une attitude empathique et collaborative du médecin est nécessaire dans le but de susciter ou de renforcer la motivation vers un changement. Le discours avec le patient doit être mené d'une manière centrée sur lui. Il doit montrer l'importance du changement ainsi que lui redonner confiance dans sa capacité à le mettre en place. Une fois que cette décision est prise, le praticien doit alors proposer un programme thérapeutique global au patient.

Puis la phase du sevrage suit. Le syndrome de sevrage est dû à une hyperexcitabilité cérébrale liée à l'arrêt brutal de la consommation d'alcool. Les signes de sevrage apparaissent de 6 à 48 heures après l'arrêt de la consommation et ils sont présents chez 53-80% des patients alcool-dépendants. Ce sont des signes subjectifs (agitation, insomnies, cauchemars), des signes neuro-végétatifs (sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle) et des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées). Des complications, comme le délirium, les hallucinations ou les crises convulsives sont possibles. Le traitement a pour but de réduire l'intensité du syndrome de sevrage et de prévenir le risque de crise convulsive et de délirium tremens. Le sevrage peut être programmé en institution en cas d'échec du traitement ambulatoire ou s'il existe une contre-indication au traitement ambulatoire : dépendance sévère, ATCD de délirium tremens ou de crises convulsives, affection somatique ou psychiatrique grave, difficultés socio-économiques (absence d'entourage, désocialisation du patient ou demande pressante de l'entourage ou du patient). Le sevrage ambulatoire a un atout, celui de favoriser le maintien de la relation familiale,

sociale et professionnelle du patient. A noter que pour ce type de sevrage, une relation de confiance avec le praticien qui délivre suffisamment d'informations doit être assurée ainsi que la capacité de compréhension du patient. La présence de l'entourage est importante pour prévenir les éventuels accidents du sevrage.

Dans les deux cas, les traitements préventifs de la complication du sevrage sont assurés par :

- l'hydratation abondante de préférence en per os.

-la vitaminothérapie par B1, B6 et PP. (Les patients qui sont souvent carencés en acide folique peuvent être supplémentés, surtout lorsqu'il s'agit des femmes enceintes.)

-le traitement du sevrage utilise des benzodiazépines de longue durée d'action comme le diazépam (Valium®) ou de courte durée d'action comme l'oxazepam (Seresta®), à une posologie maximum d'emblée, adaptée à l'intensité du syndrome de sevrage ; la diminution s'effectue progressivement, en fonction des signes de sevrage, et l'arrêt est souvent obtenu en une semaine.

Mais le sevrage seul ne permet pas la guérison de la maladie car l'alcoolodépendance est une maladie chronique avec des risques de rechutes qui existent perpétuellement. Dans un premier temps, il est important de prendre en charge les pathologies somatiques ou psychiatriques non traitées auparavant, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et d'augmenter les probabilités de maintenir l'abstinence. Une attention particulière doit être portée au risque de transfert de dépendance vers les benzodiazépines ou médicaments apparentés ; celles-ci ne doivent être prescrites et poursuivies qu'à bon escient. Pendant cette phase, les patients peuvent être suivis en consultations régulières par le médecin ou bénéficier de séjours en institution pendant quelques semaines et même de les prolonger en postcure en cas de besoins.

Après le sevrage, l'histoire des patients alcoolo-dépendants est souvent caractérisée par la succession de rémissions et de reprises de consommation nocive d'alcool. Pour aider les patients à maintenir l'abstinence trois approches sont efficaces selon les revues des études et des méta-analyses : les approches cognitivo-comportementales, l'implication des proches ou des groupes thérapeutiques et la prescription médicamenteuse

L'approche cognitivo-comportementale consiste à identifier les situations à risques de la consommation d'alcool et à développer les stratégies cognitives et comportementales pour y faire face. Les stratégies à acquérir par le malade sont : mieux gérer ses pensées liées au produit, mieux gérer les émotions négatives, développer des activités gratifiantes, savoir résoudre ses problèmes, savoir s'affirmer et avoir un plan d'urgence en cas de craving. Ces stratégies deviennent des armes pour les patients afin de maintenir leur abstinence.

L'implication de la famille permet d'augmenter l'efficacité des traitements de maintien d'abstinence et de diminuer la souffrance de la famille : sensation de détresse, culpabilité et impuissance. Il s'agit de faire développer les attitudes adaptatives par les membres de la famille pour créer un nouveau fonctionnement de celle-ci. Il y a différents types d'implications possibles : suivi avec un proche, entretiens familiaux ou thérapie du couple et de la famille. Elle nécessite d'abord l'accord du patient et des membres de la famille. Le patient désigne souvent les personnes significatives pour lui et ces personnes doivent garder leur rôle de soutien et devenir l'allié d'un changement sans prendre toutefois une attitude de thérapeute ou celle de contrôleur.

Les groupes thérapeutiques des patients ; les mouvements d'entraides, offrent de l'accompagnement et de la motivation pour les patients qui souhaitent avancer vers le hors alcool. Ces associations de patients et d'anciens patients organisent des réunions, des visites et des moyens d'informations. Elles ont pour but de partager des expériences du vécu alcoolique

et de la fraternité. La sensation de compréhension et d'empathie fait sortir de la solitude qui est un élément péjoratif pour les patients ayant un problème d'alcool.

La troisième aide pendant la phase de suivi au long cours, ce sont les médicaments qui favorisent l'abstinence prolongée : ils sont traités ci-dessous.

L'alcool-dépendance est donc une maladie chronique à prendre en charge dans sa globalité. En outre, des maladies psychiatriques ou somatiques peuvent être préexistantes chez les patients souffrants de dépendance à l'alcool. Le traitement de l'addiction relève d'une intervention médico-psycho-sociale s'inscrivant dans un programme pluridisciplinaire impliquant l'entourage et les divers soignants. C'est un parcours du combattant et malgré cela, on peut s'attendre à de nombreuses rechutes. Après le traitement, seulement 20 à 30 % des alcool-dépendants reste abstinent au bout d'un an et 10 à 20% au bout de 4 ans.

8. Les traitements médicamenteux de l'alcool-dépendance : adjuvants au soutien médical.

Un très grand nombre de médicaments ont été proposés pour aider les patients alcool-dépendants dans la phase de consolidation. Début 2009, trois d'entre eux : l'acamprosate, la naltrexone et le disulfirame sont munis d'une Autorisation de Mise sur la Marché (AMM) en France dans cette indication.

-Acamprosate (Aotal®)

C'est le premier agent addictolytique découvert en alcoologie. L'AMM a été délivré en 1987. Son expérimentation clinique a primé chronologiquement sur la mise en évidence des

mécanismes neurobiologiques. Il est indiqué dans le « maintien de l'abstinence » chez le patient alcoolo-dépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique. Son service médical rendu reste important (Commission de Transparence, avis de 18/01/2012).

Il s'agit d'un produit de synthèse, ayant une structure chimique similaire à celle de l'acide amino-butérique. Il stimule la neuromédiation inhibitrice GABA-ergique et antagonise de l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Il réduit ainsi l'appétence pour l'alcool. Globalement sa tolérance est bonne. L'effet indésirable le plus fréquent est la diarrhée.

-Naltrexone (Revia®)

C'est un antagoniste des récepteurs opioïdes. C'est lors de son utilisation dans la dépendance aux opiacés aux Etats-Unis qu'a été découvert son effet sur la réduction du craving à l'alcool. Son AMM dans l'indication du maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolo-dépendant a été délivré en 1997. Il doit être associé à une prise en charge psychologique (Commission de la transparence-avril 13/04/2005).

En bloquant les effets euphorisants médiés par les récepteurs opioïdes, la naltrexone réduit le craving à l'alcool. La diminution du risque relatif de rechute chez le patient abstinent sous naltrexone est de 10 à 14%. L'efficacité de la naltrexone dans la prévention de la rechute chez le patient alcoolo-dépendant est du même ordre que celle de l'acamprosate. Ces deux agents addicto-lytiques sont des traitements de première intention dans l'alcoolo-dépendance (Les deux avis de Commissions de Transparence).

-Disulfiram (Esperal®)

Il s'agit d'une substance qui interfère avec le métabolisme de l'éthanol, en inhibant l'action d'une enzyme, l'acétaldehyde deshydrogénase. Lors de l'ingestion d'alcool, il se produit une accumulation d'un métabolite transitoire de l'alcool, l'acétaldehyde. Cette accumulation est responsable des symptômes désagréables et potentiellement dangereux.

Le disulfiram agit donc par la menace d'un effet aversif si le patient consomme de l'alcool d'où son AMM dans la prévention de rechute. Ce médicament, à effet antabuse, ne fait plus partie du traitement de première intention, et doit être réservé à des situations particulières et à des patients demandeurs et bien informés. Son service médical rendu reste important dans l'indication de l'AMM et il est indiqué comme adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance (Commission de Transparence, avis du 15/11/2006). Il a obtenu son AMM en 1977. L'efficacité de ce traitement est liée à l'observance par le patient, s'il décide de boire, il lui suffit d'arrêter la prise du médicament. En pratique, l'utilisation du disulfiram est controversée.

Certains médecins refusent de l'utiliser, du fait de son caractère potentiellement dangereux si le patient boit de l'alcool, mais aussi probablement du fait de son caractère coercitif ; il est à noter que dans les années 1970, il a été utilisé sous la forme d'implants sous cutanés, et qu'il était alors impossible au patient d'arrêter la prise de ce traitement de lui-même, faisant de ce médicament un traitement punitif qui n'est plus envisageable actuellement.

Avec le disulfiram, il existe un risque d'hépatopathie fulminante (1/30 000 patients/an) et des effets secondaires neuropsychiatriques à type de confusion, hallucination et délire. Une neuropathie périphérique et une neuropathie optique peuvent survenir.

Jusqu'ici, il semble qu'il y ait peu de différence de la balance bénéfico-risque entre les deux premiers médicaments. L'acamprosate est mieux étudié à long terme et la naltrexone semble être plus efficace mais ses effets indésirables et l'absence d'étude au-delà de 6 mois freine son utilisation au long cours.

Plusieurs autres molécules en agissant dans les systèmes cérébraux ; dopamine, glutamate, sérotonine, opioïde, cannabinoïde et GABA sont testés et quelques uns ont donné des résultats intéressants. Par exemple, le naméfène, un antagoniste des opiacés, a obtenu son AMM européen en 2013 dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool. L'oxybate de sodium (GHB), un analogue structural du GABA et agoniste du récepteur GABA-B, est commercialisé dans de nombreux pays dont la France dans la narcolepsie-cataplexie (Xyrem®). Il a également l'indication du traitement de la dépendance alcoolique, c'est-à-dire dans le sevrage et la prévention de la rechute (Alcover®) mais pas en France (7). Le baclofène (Lioresal®) est un de ceux qui suscitent le plus d'attente même s'il est l'objet d'une vraie polémique.

9. Le baclofène (Lioresal®), un médicament soulevant une vraie polémique.

Le baclofène a été commercialisé en 1974 pour le traitement des contractures musculaires d'affections neurologiques comme la sclérose en plaque. Cette molécule est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neuromédiateur inhibiteur principal du cerveau. Elle possède des effets d'atténuation déjà bien démontrés sur les spasmes neurologiques, la douleur et l'anxiété. Elle agit notamment sur un sous-groupe des récepteurs de GABA-B présents sur les neurones à dopamine ; un neurotransmetteur associé au plaisir, impliqué dans la dépendance et dont la libération augmente après absorption d'alcool. Cette propriété neurobiologique a laissé supposer une efficacité dans l'alcoolodépendance.

Une dizaine d'études chez les animaux alcoolo-préférants ont montré qu'elle diminue l'envie de boire surtout après un période de privation d'alcool (8). En 2000, une équipe italienne a testé l'efficacité du baclofène à la dose de 30mg/j sur dix patients alcoolo-dépendants avec des résultats intéressants.

Les 3 cas cliniques ont été publiés ensuite. Le premier cas est celui du Pr Olivier Ameisen, souffrant lui-même d'une alcoolo-dépendance sévère résistante à plusieurs cures de sevrage et avec de sévères complications d'alcoolisation massive. Il s'auto-prescrit des doses progressives et très élevées de baclofène. Ainsi il voit disparaître son envie d'alcool et les signes d'alcoolo-dépendance et cela lui permet de maintenir l'abstinence et ce, sans efforts selon lui. Il écrit un livre témoignant de sa guérison. Il y explique avoir augmenté la dose progressivement. A la dose de 180mg/j, il constate la diminution du craving et il réussit à prolonger la durée d'abstinence. A la dose de 270mg/j de baclofène, il constate la disparition complète de craving puis une sensation d'indifférence vis-à-vis de l'alcool. La dose qu'il s'est auto-administrée est largement supérieure à la norme de sécurité : la dose moyenne utilisée dans l'indication anti-spastique est, en fait, de 35-70mg/j. Il justifie ainsi cette prise de risques : « Si je n'avais rien fait, l'alcool aurait fini par me tuer ». A noter qu'il a, de base, une anxiété importante avec contractures musculaires qu'il traitait par la prise d'alcool avant : « mon anxiété s'accompagnait d'une tension musculaire sévère qu'aucun médicament ne parvenait à soigner, ni même à atténuer et j'étais persuadé qu'elle jouait un rôle important dans ma prise d'alcool. ». On peut supposer que le cas de Pr. Ameisen est un cas d'alcoolo-dépendance associée à de l'anxiété majeure qui a bien répondu aux effets anxiolytiques du baclofène. Les deux autres cas rapportés à la même période concernent aussi des patients ayant un terrain anxieux.

Parmi de nombreuses études sur le baclofène, on peut retenir trois études contrôlées en double aveugle contre placebo, à faible dose de 30mg/j. Ils concluent à des résultats contradictoires sur la capacité de cette molécule à réduire l'envie de consommer.

La première étude, en 2002, inclut 39 patients alcoolo-dépendants au total. Il teste les effets du baclofène 30mg/j chez 20 sujets contre ceux du placebo administré chez 19 sujets pendant 4 semaines. Elle conclut à un résultat significatif concernant les nombres de jours d'abstinence et la réduction de la quantité de consommation par jour, en faveur du baclofène : 70% contre 20% de patients abstinents et 19.6 jours contre 6.3 jours d'abstinence cumulés (9). Cependant cette étude a des limites : non prise en compte des perdus de vue, les processus de randomisation et de double aveugle insuffisamment expliqués, la courte durée d'observation et le petit nombre de participants.

La deuxième étude, en 2007, inclut 84 sujets ayant une cirrhose alcoolique et teste l'efficacité et la tolérance du baclofène à 30mg/j pendant 12 semaines. Le taux d'abstinence est plus élevé dans le groupe sous baclofène avec odds ratio (OR)=6.3 (95% CI= 2.4, p=0.0001). Ce même groupe a aussi de meilleurs résultats en termes de réduction du craving mesuré par score d'OCDS (obsessive Compulsive Drinking Scale) (10).

La troisième étude en 2009 recrute 80 patients dont 40 sujets reçoivent le traitement par le baclofène 30mg/j et le reste par placebo pendant 12 semaines. Les critères majeurs sont le pourcentage de jours avec consommation massive et le pourcentage de jours d'abstinence. On ne retrouve pas de différence en termes de nombre de jours avec consommation massive ; 25.5% pour groupe le placebo et 25.9% pour le groupe sous baclofène. Le nombre de jours d'abstinence ne diffère pas non plus entre les deux groupes. Seul, le degré d'anxiété est réduit dans le groupe sous baclofène. A noter que cette étude contredit l'hypothèse de réduction de

craving sous baclofène : pas de différence significative entre les deux groupes pour le craving (11).

Ces études montrent des résultats contradictoires. De plus, elles ont des limites ; la courte période (4-12 semaines), les effectifs faibles participant aux études et les posologies limitées à l'AMM actuelle (30-60mg/j).

Les médecins convaincus de l'efficacité du baclofène estiment que des doses nettement supérieures sont souvent nécessaires pour obtenir un effet dans le maintien de l'abstinence. Une étude observationnelle de faible niveau de preuve scientifique (Grade C) en 2012 teste alors en moyenne 129-145mg/j de baclofène chez 130 patients. Au bout d'un an, 58% des patients analysés sont abstinents, 21% des patients boivent à un niveau de bas risque (consommation inférieure à 20g/j pour les femmes et 40g/j pour les hommes avec des périodes occasionnelles d'abstinence) et 20% de patients continuent à boire au-delà de ce seuil. A noter que 50% des patients sont perdus de vue principalement à cause des effets secondaires fréquents, qui sont présents chez 88% des patients traités. Les effets secondaires principaux sont : la somnolence (présente dans 64% des cas), l'insomnie (31%), les vertiges (21%), les troubles neurologiques (18%), les nausées et les vomissements (17%), les troubles sexuels (15%) et la dépression (10%) (12). Finalement, l'effet de réduction du craving est probablement présent mais le profil de tolérance de ce médicament aux doses où il est censé être efficace apparaît comme un facteur limitant son utilisation : les effets secondaires fréquents et d'autre part des risques sur le plan respiratoire ou cardiovasculaire (détresse respiratoire, trouble du rythme ou de la conduction cardiaque). De plus, l'étude ne permet de définir ni la fourchette thérapeutique optimale, ni le schéma d'augmentation progressive et de réduction des doses. D'autres essais de grande envergure utilisant le baclofène à haute dose et le comparant avec le placebo seront toujours nécessaires avant l'obtention de l'AMM dans cette indication d'alcool-dépendance.

A noter, une deuxième étude sur le baclofène à la posologie élevée (sans limite supérieure) a nouvellement donné les résultats en décembre 2012. Sur 100 patients ayant la consommation alcoolique à haut risque, environ 50% de patients ont réussi à diminuer leur consommation à un niveau de bas risque au bout de 2 ans (13).

Ces études soulignent une particularité du baclofène par rapport aux autres médicaments dans le traitement des problèmes de la consommation alcoolique. Elles testent non seulement l'effet sur une abstinence totale mais aussi sur la diminution de la consommation (nombre de jours avec une consommation à un niveau de bas risque). Chez certains patients, le baclofène permet de réduire la quantité de consommation d'alcool sans forcément aboutir à une abstinence totale. Cela est possible car la molécule semble agir à une certaine posologie en rendant les patients indifférents vis-à-vis d'alcool ; cela est noté dans le livre de Pr. Ameisen. Le baclofène a donc cette particularité de permettre une consommation à bas risque. Ainsi, les patients avec une consommation nocive sans dépendance peuvent aussi être l'objet d'un traitement, ce qui n'est actuellement pas le cas avec les autres médicaments.

Malgré l'absence de preuve scientifique de l'efficacité et de la tolérance du baclofène à fortes doses, le livre du Pr. Ameisen (14) qui est largement médiatisé en France, suscite l'attention du public français. Les médecins généralistes ainsi que les addictologues voient leurs patients venir en consultation leur demander la prescription de baclofène. Selon les données de l'Assurance Maladie (15), le nombre de personnes ayant eu des remboursements de baclofène a augmenté de 27% (67 600 à 117 900 patients) de 2007 à 2012. Parmi ces personnes, 45.8% a reçu ce traitement dans l'indication de la dépendance à l'alcool. En 2011, les données de pharmacovigilance (16) expliquent que les facteurs expliquant l'usage hors AMM seraient les suivants : les résultats prometteurs des premières études, la forte demande des patients et des associations, l'absence de dossier de demande d'AMM, les industries souhaitant plutôt investir dans des molécules brevetables.

Les patients « militants » et les médecins soutenant la reconnaissance de ce médicament ont créé des associations diverses et demandent l'octroi d'une AMM à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament), ce qu'elle a toujours refusé de faire. En 2009, l'ANSM donne son avis concernant le baclofène après une réunion d'experts. Elle conclut qu'il n'y a pas d'études scientifiques prouvant l'efficacité et la tolérance du médicament dans cette indication et suggère que davantage d'études contrôlées soient réalisées sur ce sujet. En 2011, elle renouvelle la même position vis-à-vis du baclofène : le bénéfice dans l'alcoolodépendance n'est, en effet, pas démontré, les études en sa faveur n'ont pas de méthodologie adéquate permettant d'affirmer son efficacité et enfin la sécurité du médicament n'est pas suffisamment démontrée à une dose nettement supérieure à celle utilisée dans la spasticité musculaire(17). En 2012, elle donne un troisième avis : les données des dernières études observationnelles démontrent des bénéfices cliniques mais ceux-ci nécessitent d'être validés par une étude contrôlée et la prescription peut être faite « au cas par cas » (18).

Depuis 2012, deux grandes études contrôlées sont en cours. L'étude « Bacloville » consiste à suivre 320 patients ayant des problèmes de consommation à risque d'alcool sans ou avec dépendance. Les médecins généralistes les suivent en ville en administrant différentes posologies de baclofène pour une durée d'un an. L'objectif de l'étude est de prouver l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence mais aussi en termes de réduction de la consommation d'alcool. L'étude « ALPADIR », quant à elle, étudie des patients alcoolodépendants déjà sevrés. Une dose fixe de baclofène sera prescrite pour ces patients dans un centre d'addictologie pendant 7 semaines. Les deux études visent à étudier l'efficacité du baclofène à haute dose : la dose maximale à 300mg/j pour Bacloville et 180mg/j pour Alpadir. Le coordinateur de l'étude Bacloville a précisé : « Cette étude permettra de vérifier si le baclofène est vraiment efficace et, si oui, d'identifier une typologie de patients qui répondent

à ce traitement. » (19). Ainsi ces études ont pour objectif de préciser aussi la tolérance et l'indication adaptée du médicament.

Les associations pro-baclofène espèrent que ces études pourront faire sortir ce médicament de la clandestinité. En revanche, certains médecins, plutôt méfiants à l'égard de ce médicament, souhaitent voir cesser « la réaction émotionnelle » des patients grâce à ces études en cours. En effet, les médecins sont aussi confrontés au même dilemme que l'ANSM : d'une part la demande des patients pour un médicament hors AMM et d'autre part les risques de défaut de sécurité suite à l'absence de données scientifiques. Le refus de prescription par les médecins peut induire une automédication dangereuse des patients qui peuvent avoir accès au médicament via internet. Il semble risqué de laisser les médecins généralistes en ville assumer cette situation très particulière autour d'un médicament par un simple refus de délivrance de l'AMM. En attendant la fin des deux essais clinique en cours sur baclofène, le président de l'ANSM a annoncé le 3 juin 2013 une prochaine RTU (recommandation temporaire d'utilisation) qui va autoriser l'utilisation du baclofène dans l'indication d'alcoolodépendance pendant au maximum 3 ans (dans l'attente d'une AMM).

10. La prescription hors autorisation de mise sur le marché.

Le baclofène est donc un médicament actuellement prescrit hors AMM. Sur le plan légal, dans cette situation, les professionnels de la santé mettent en jeu leur responsabilité médicale. En effet, le Conseil d'Etat et la Cour de Cassation considère qu'une prescription hors AMM peut être justifiée si ;

- il n'existe pas d'autres solutions thérapeutiques avec AMM.

- le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifique.
- le médecin est en mesure de justifier son indication au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment.
- le patient est informé du fait que la prescription est hors AMM, et de ses conséquences.

La nouvelle loi de l'article L5121-12-1 du code de santé publique énonce explicitement : « une spécialité pharmaceutique peut faire objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché. » (20).

Selon la loi, les médecins généralistes ont légalement le droit de prescrire un médicament tel que le baclofène, dans l'indication d'aide au maintien de sevrage des patients alcoolo-dépendants malgré l'absence d'AMM. Ce choix est d'autant plus justifié si les moyens thérapeutiques existants, disposant d'une AMM, sont inefficaces pour le patient.

Si une prescription est réalisée par un médecin les conditions de prescription hors AMM doivent être respectées :

- il ne doit pas exister pour le patient d'alternatives médicamenteuses appropriées bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation).
- une recommandation temporaire d'utilisation doit avoir été au moins établie par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament(ANSM), ou le prescripteur doit juger « indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. »

De plus, les médecins sont tenus d'informer les patients sur :

- l'absence d'AMM du médicament pour cette utilisation.

-l'absence d'alternatives médicamenteuses appropriées.

-le risque encouru, les contraintes et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament.

-la condition de prise en charge par l'assurance maladie (non remboursement).

L'ordonnance du médicament prescrit hors AMM doit comporter la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » et ce fait doit être noté dans le dossier médical du patient.

A noter que, l'absence d'informations du patient sur le non-respect des indications prévues par l'AMM du traitement peut conduire à un préjudice moral par arrêté du 12 juin 2012, et ceci quoiqu'elle soit couramment pratiquée. Cette pratique de prescription hors AMM, sans information du patient, prive celui-ci de donner son consentement éclairé.

A ces jours, les prescriptions hors AMM des médicaments sont fréquentes en France. C'est le cas de « clopidogrel » utilisé, dans la moitié des cas hors AMM, ou d'« Aclasta® » utilisé dans les ostéoporoses d'étiologie iatrogénique ou néoplasique alors que l'AMM concerne l'ostéoporose post-ménopausique. En 2012, l'ANSM, limitait la prescription initiale du clonazépam (Rivotril®), aux neurologues et pédiatres dans la seule indication de l'épilepsie (cette molécule a l'AMM uniquement dans cette indication). Ce médicament était en effet largement prescrit hors AMM, en particulier en traitement de fond des douleurs neuropathies, mais faisait aussi l'objet d'un détournement d'usage. Ainsi la prescription hors AMM reste un acte médical courant et sa restriction stricte n'est pas toujours en faveur des patients(21).

III. Méthodologie

1. Objectif de l'enquête.

Cette étude interroge des médecins généralistes sur les demandes de prescriptions de baclofène par leurs patients ayant des alcoolodépendance et sur leur réponse à ces demandes. Elle interroge également les médecins sur les raisons pour lesquels ils prescrivent ou ne prescrivent pas le baclofène pour ces patients. Les résultats constituent un état des lieux général sur l'actualité de la prescription hors AMM du baclofène en ville, pour les patients alcoolodépendants. Cette étude donne aussi une idée de la fréquence de la demande des patients pour la prescription du baclofène

2. Type de l'étude.

Cette thèse est une étude observationnelle et rétrospective basée sur l'envoi de questionnaires à des médecins. Les réponses sont recueillies par un centre unique : le domicile du thésard. Ce questionnaire permet une enquête transversale sur les prescriptions d'un médicament, à un moment donné. La population étudiée est un échantillon de médecins généralistes français : il s'agit d'une enquête par échantillonnage.

3. Elaboration de l'échantillon.

a. Le lieu

On a choisi d'inclure les médecins généralistes du département du « Val de Marne » en Ile de France. Ce département est composé de 47 communes. Le département est au 10^e rang en France en termes de nombre d'habitants : 1 331 44 habitants y habitent selon les dernières données de l'Insee en 2012. Le revenu fiscal est en moyenne de 26 660€ comparable au revenu fiscal national de la France à 27 424€. La démographie se décompose de la façon suivante : 25.6% en dessous de 20 ans, 57.1% entre 20 et 59 ans, 17.2% au-delà de 60 ans ; soit un schéma représentatif de la France. Le nombre de médecins pour 1000 habitants en France est estimé à 3,22. Dans le Val de Marne, on compte 4 489 médecins dont 1 666 médecins généralistes ; cela fait 1.27 médecins traitants par 1 000 habitants. Le département est au 2^e rang en termes de médecine clinique disposant des CHU d'Henri-Mondor, de Créteil, de Gustave Roussy et de Villejuif. Parmi ces structures médicales, on compte 11 Centres d'Addictologie offrant des soins ambulatoires et résidentiels aux patients alcoolo-dépendants. Sur le plan addictologique, 2 624 patients ont consulté dans les Centres d'Addictologie alors qu'en France, on compte au total 121 409 consultations: cela fait que le département occupe le 8^e rang en France pour le nombre de consultations en addictologie. Sur 1 000 habitants, cela fait 3.2 consultations en France et 3.1 pour le Val de Marne. Ainsi le département choisi le « Val de marne » peut-il constituer un échantillon représentatif des autres départements français en termes de démographie, d'économie et de soins médicaux en addictologie.

b. la durée

Des médecins du Val de Marne ont été d'abord interrogés, par téléphone, en novembre 2012, afin de constituer les questions et les réponses types du questionnaire. Une fois terminée la rédaction du questionnaire, les courriers ont été adressés aux médecins au mois de janvier 2013. Les réponses sont revenues également par courrier entre janvier et mars 2013 et elles ont toutes été incluses dans l'étude.

c. La population étudiée.

Dans cette enquête, ont été inclus des médecins généralistes en activité exerçant dans le Val de Marne (94). Le choix des médecins a été fait sur le portail de « Pages jaunes » avec comme termes de recherche : « médecins généralistes, Val de Marne ». Ce choix est aléatoire : on prend les trois premiers médecins de chaque page de la liste sachant que l'ordre de médecins affiché par le site « Pages jaunes » est déjà aléatoire.

Les médecins qui ne figurent pas sur les « pages jaunes » ont été automatiquement exclus de l'enquête. Les médecins généralistes exerçant dans le domaine de l'addictologie d'une manière concomitante ou spécifique ont été exclus. Les médecins exerçant dans les Centres de Santé ont aussi été exclus de manière à viser plus spécialement les médecins traitants ayant un suivi régulier des patients.

Au total 200 courriers ont été envoyés à des médecins généralistes du Val de Marne. Le nombre des médecins destinataires a été calculé en fonction du nombre d'habitants de leurs villes. Ainsi, pour une grande ville comme « Créteil », 13 courriers ont été envoyés et alors que pour une petite ville comme « Ormesson sur Marne », un seul courrier a été envoyé.

4. Elaboration du questionnaire.

a. Les interviews : les pré-requis.

Le questionnaire comporte les questions pouvant permettre un état des lieux sur la prescription en ville du baclofène. Ces questions ont été choisies après des interviews téléphoniques auprès de huit médecins généralistes correspondant aux critères d'inclusion cités ci-dessus. Ces interviews ont été effectuées par appels téléphoniques aux cabinets des médecins pendant deux jours. Ces médecins ont été choisis, au hasard, sur la liste de « Pages jaunes » parmi ceux satisfaisant aux critères. Les questions posées par téléphone ont été :

- Avez-vous déjà prescrit du baclofène dans l'indication du maintien du sevrage à l'alcool
- Pourquoi ?
- Qu'est ce que vous pensez du baclofène?
- Avez-vous des questions particulières concernant ce sujet?

Les réponses des médecins ont été très variées, allant de l'absence totale de connaissance du médicament ou de son efficacité potentielle dans l'alcoololo dépendance, à une confiance totale en son l'efficacité dans cette indication. Deux médecins ont répondu qu'ils ne prenaient pas en charge les problèmes d'alcoololo-dépendance. Un autre médecin a clairement dit avoir refusé de prescrire le médicament demandé par son patient car il ne le connaissait pas et a demandé « Pourquoi le prescrit-on ? ». Les médecins qui disent ne pas avoir prescrit le baclofène ont donné des réponses diverses : le plus souvent, l'absence d'AMM et l'existence d'autres médicaments ayant déjà l'AMM mais aussi ils ont insisté sur l'insuffisance de données sur la sécurité du médicament. Un médecin a répondu qu'il était intéressé par le médicament mais qu'il ne le prescrirait pas car il savait qu'il y a eu une mort subite pendant une étude actuellement en cours testant l'efficacité du baclofène. Les deux médecins qui prescrivaient

le baclofène semblaient ne pas douter de l'efficacité de celui-ci. Ils avaient pu constater qu'il n'y avait pas de retour négatif de la part des patients concernant l'efficacité et la tolérance de ce médicament. Quelques médecins ont répondu qu'ils se posaient des questions sur le sujet : quelle était l'indication précise du médicament et quelle en était les modalités d'augmentation progressive de la dose.

b. Choix des questions et rédaction du questionnaire.

Basé sur les interviews, le questionnaire a été élaboré pour répondre aux critères de jugement principaux de cette thèse :

-Les patients demandent-ils à leur médecin généraliste la prescription de baclofène dans l'indication de maintien du sevrage alcoolique?

-Les médecins généralistes, en ville, prescrivent-ils le baclofène hors AMM pour répondre à cette demande?

-Quelles sont les raisons de conduites de prescription ou de non prescription des médecins ?

Le questionnaire était composé de quatre questions avec différents choix de réponses possible. Ces choix de réponses ont été choisis à partir des données des interviews précédentes puis élaborés pour être plus facilement compréhensibles.

Les médecins étaient tout d'abord interrogés sur la fréquence des demandes de prescriptions de baclofène. Les médecins pouvaient répondre par « Jamais », « 1 à 5 fois », « 5 à 10 fois » et « >10 fois ». Ensuite ils devaient dire s'ils avaient répondu ou pas à ces demandes. Les médecins pouvaient répondre par « jamais », « parfois » et « à chaque fois ». La deuxième partie du questionnaire les interrogeait sur les raisons de leur attitude :

prescription ou absence de prescription, sans qu'il ne soit précisé que ce soit suite à une demande du patient ou pas. Des choix multiples de réponses étaient possibles. Dans chaque cas, il y avait un choix possible de réponse « autres raisons » que celles proposées, le médecin pouvant préciser en clair. Le questionnaire n'était composé que d'une seule page A4 de façon à aider les médecins à y répondre plus rapidement.

En cas de prescription du baclofène, les choix de réponse possible étaient ::

- **Pression** importante du patient et/ou de l'entourage.
- Je possède des **informations** me faisant penser qu'il peut être efficace dans cette indication.
- J'ai lu les avis de l'**ANSM** (ex-AFSSAPS).
- J'ai eu des **témoignages** d'efficacité (patient/entourage)
- Autre(s) raison(s) (réponses libres) :

En l'absence de prescription de baclofène, ils pouvaient choisir parmi ces raisons :

- Je ne m'occupe pas seul des patients alcoolo-dépendants.
- Je n'ai jamais eu de **demande** de prescription du baclofène.
- Je ne connais pas son **intérêt** éventuel dans l'alcoolo-dépendance.
- Il est hors **AMM** dans cette indication.
- Il n'y a pas de données sur la **sécurité** clinique de ce médicament aux posologies parfois nécessaires dans cette indication.
- Il n'y pas de données sur les **modalités** de prescription dans cette indication.
- **Discordance** des avis et des pratiques des addictologues
- Absence de **recours** auprès d'un Centre ou d'un addictologue prescripteur et connu de vous, en cas de problèmes.
- autre(s) raison(s) (réponses libres) :

Avant l'envoi de courriers, ces questionnaires ont été testés chez deux médecins généralistes afin de corriger les points pouvant prêter à confusion.

5. Modalités pratiques de l'enquête.

Les courriers contenant l'auto-questionnaire ont été envoyés par la poste aux médecins généralistes du département du « Val de Marne (94) » choisis préalablement. Une enveloppe de retour timbrée l'accompagnait pour qu'ils puissent retourner les réponses plus facilement. D'autre part, une lettre expliquant l'état actuel de la prescription hors AMM du baclofène ainsi que l'intérêt de cette thèse était envoyée en même temps. Les réponses étaient à retourner à une seule adresse préalablement notée sur les enveloppes jointes. Les chiffres indiquant la commune du médecin étaient notés au dos de l'enveloppe à retourner, afin de classer les réponses selon le lieu d'exercice du médecin.

6. Analyses statistiques.

Les données recueillies ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2007® et analysées grâce à ce même logiciel.

IV. Résultats

Au total, 111 médecins ont participé à l'enquête par retour de courrier : cela correspond à 55% du nombre total de 200 questionnaires envoyés. Parmi ces 111 médecins, 3 cas ont été comptés à part dans les résultats ; les réponses n'étaient pas concordantes chez deux médecins et un médecin qui participe à l'essai Bacloville a refusé de répondre au questionnaire.

1. Les demandes de prescription du baclofène par les patients sont fréquentes.

Environ 63% (70/111) des médecins ont répondu avoir été confrontés à des demandes de prescription de baclofène par certains de leurs patients. Dans plupart des cas, il s'agit de 1 à 10 fois dans leurs pratiques. Seulement 4 médecins ont été déjà confrontés plus de 10 fois à une demande de leurs patients. En revanche, 34% (38/111) des médecins n'ont jamais eu de demande du baclofène de leurs patients.

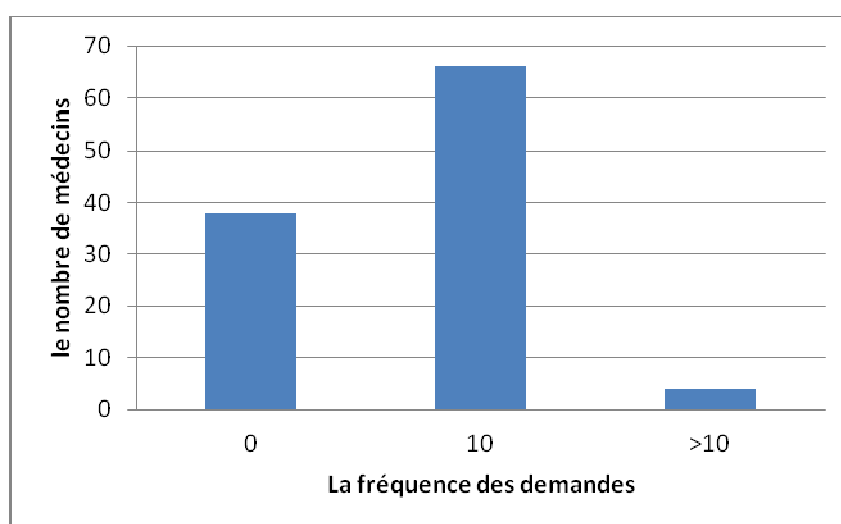


Figure 1. Les nombres de médecins ayant eu des demandes des patients du baclofène

2. D'assez nombreux médecins prescrivent le baclofène hors AMM pour répondre à la demande des patients.

Parmi 111 réponses retournées, 60% (67/111) des médecins n'ont jamais prescrit de baclofène (dont 2 médecins souhaitent le prescrire si la demande s'en fait sentir). 37% (41/111) des médecins ont déjà prescrit le baclofène.

En l'absence de demande de la part des patients, seulement 2.7% (1/38) des médecins, ont prescrit du baclofène.

En cas de demandes des patients, 57% (40/70) des médecins ont répondu à leur demande. Parmi ces médecins, 21% (15/70) ont prescrit « à chaque fois » le baclofène et 36%(25/70) « parfois » quand il y a eu la demande. Le reste, 43% (30/70) des médecins ont refusé la prescription malgré la demande des patients

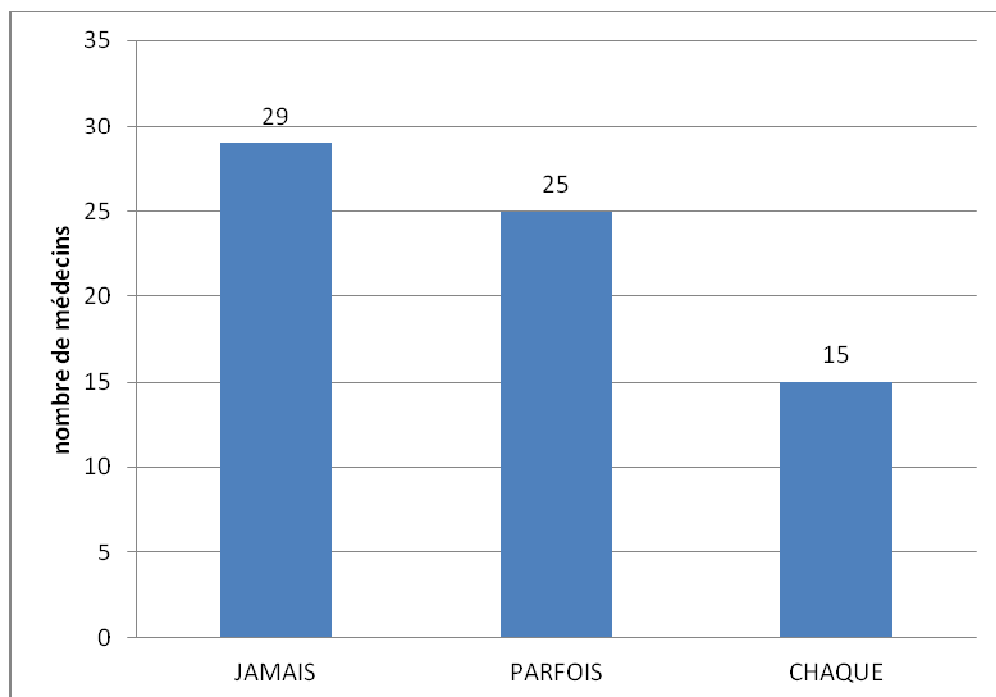


Figure 2. Les nombres de médecins selon les fréquences de prescriptions du baclofène.

3. Les raisons de la prescription du baclofène.

La raison la plus retenue par les médecins justifiant leur prescription de baclofène hors AMM est la possession d'informations sur l'efficacité du médicament autre que l'avis d'ANSM : 80% (33/41) des médecins. Parmi ceux-ci, seulement 30% (10/33) ont lu l'avis d'ANSM.

Par contre, parmi les médecins qui l'ont lue, la plupart d'entre eux se sont aussi basés sur d'autres informations justifiant la prescription du baclofène. Seulement 2 médecins n'avaient d'autres informations que l'avis d'ANSM mais ont quand même prescrit le baclofène suite à la pression des patients et suite aux témoignages d'efficacité du médicament.

Ensuite 59% (24/41) des médecins qui ont prescrit le baclofène, l'ont fait car ils avaient eu des témoignages d'efficacité de la part de patients ou de l'entourage. Parmi eux, 75% avaient d'autres informations y compris l'avis d'ANSM. Il n'y a que 2 médecins qui ont prescrit le baclofène après de simples témoignages de patients ou de l'entourage, de son efficacité.

« La pression des patients et de l'entourage » est la 3^e raison de la prescription du baclofène, choisie par 29% (12/41) des médecins prescripteurs. Chez 2 d'entre eux, il s'agit de la seule raison de leur prescription. Les 8 autres médecins avaient d'autres raisons de prescrire : pour 6 d'entre eux, il s'agissait de témoignages de patients ou de leur entourage sur l'efficacité du baclofène.

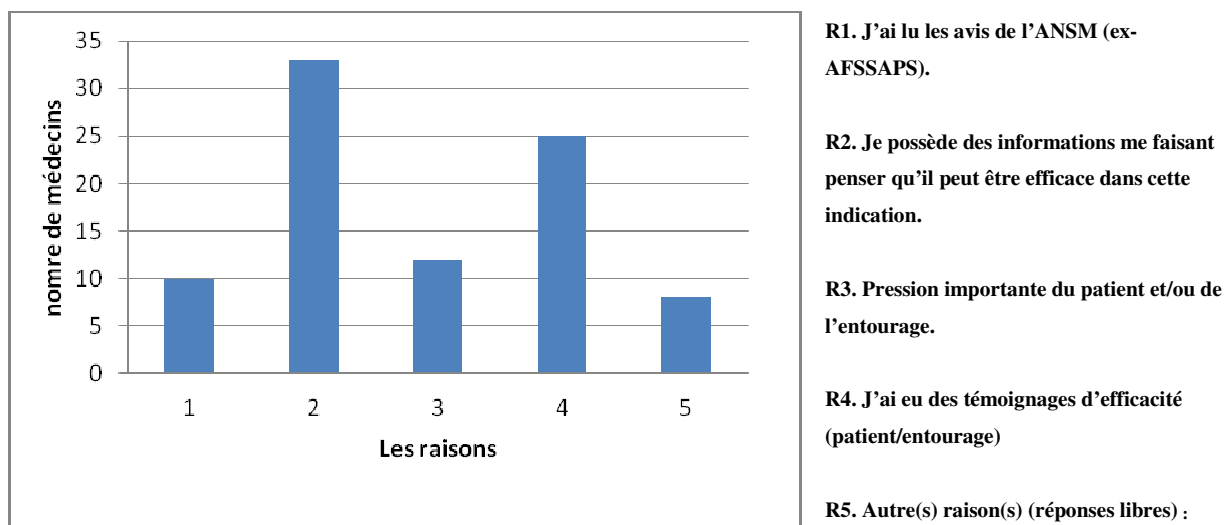


Figure 4. Le nombre de médecins ayant répondu par chaque raison pour justifier la prescription du baclofène.

4. Les raisons de non-prescription.

Pour les 67 médecins qui n'ont jamais prescrit le baclofène, la raison la plus fréquente expliquant leur choix est « l'absence d'AMM », choisie par 47% d'entre eux. Ensuite par ordre décroissant, les raisons choisies sont : l'absence de demande des patients (38%), le refus de prise en charge des problèmes de l'alcoolodépendance (37%), l'absence des données sur les modalités de la prescription (32%) ou sur la sécurité du médicament (32%).

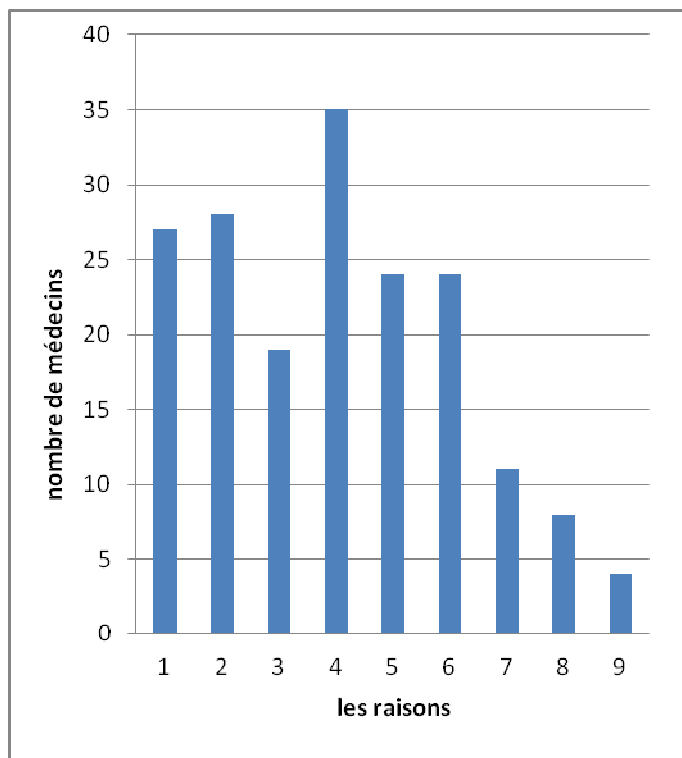
L'absence de recours auprès d'un Centre ou d'un addictologue est relativement peu choisie comme raison pour ne pas prescrire le baclofène (11% des cas).

Les médecins qui s'occupent, « a priori », des patients alcoolodépendants (qui n'ont pas coché la raison « je ne m'occupe pas seul des patients alcoolodépendants ») ont

eux, choisi plus fréquemment les 2 raisons suivantes: l'absence d'AMM (52%) et l'absence de demande des patients (42%).

Quand les patients en ont fait la demande, 43% (30/70) des médecins ont refusé pour les raisons suivantes, dans l'ordre décroissant : absence d'AMM (63%), absence de donnée sur la sécurité (60%) ou sur les modalités de la prescription (54%), refus de prise en charge des patients alcoolo-dépendants (50%). Cela signifie que, dans 50% des cas, les patients n'obtiennent pas la prescription du baclofène pour des raisons potentiellement indépendantes du médicament : leur médecin ne s'occupe pas du problème de l'alcoolo-dépendance. L'absence de données sur la sécurité et les modalités de prescription les a empêchés de prescrire le baclofène dans plus de moitié des cas.

Quand il n'y a jamais eu de demande des patients, les médecins ne l'ont cependant pas prescrit pour les raisons suivantes : absence d'AMM, méconnaissance de médicament et refus de prise en charge des alcoolo-dépendants. Parmi ces médecins qui n'ont jamais eu de demande, 76% d'entre eux ont coché « l'absence de demande » comme seule raison de ne pas avoir prescrit le baclofène. Le reste, 24% (9/37) des médecins avaient d'autres raisons de ne pas l'avoir prescrit qu'il y ait ou non des demandes des patients. On peut supposer que ces médecins, s'ils avaient été soumis à une demande d'un patient, auraient refusé de le prescrire. Les raisons choisies par ces médecins sont : l'absence d'AMM et le refus de prise en charge des patients alcoolo-dépendants. En faisant cette hypothèse, on peut déduire qu'au total sur 111 médecins généralistes, 38 médecins soit 34% (29 médecins qui ont déjà refusé et 9 médecins qui vont refuser) ne prescrivent pas le baclofène lors de la demande d'un patient.



R1. Je ne m'occupe pas seul des patients alcoolo-dépendants.

R2. Je n'ai jamais eu de demande de la prescription du Baclofène .

R3. Je ne connais pas son intérêt éventuel dans l'alcoolo-dépendance.

R4. Il est hors AMM dans cette indication.

R5. Il n'y a pas de données sur la sécurité clinique de ce médicament aux posologies parfois nécessaires dans cette indication.

R6. Il n'y pas de données sur les modalités de prescription dans cette indication.

R7. Discordance des avis et des pratiques des addictologues

R8. Absence de recours auprès d'un centre ou d'un addictologue prescripteur et connu de vous, en cas de problèmes.

R9. autre(s) raison(s) (réponses libres) :

Figure 5. Le nombre de médecins pour chaque raison de refus de prescription du baclofène

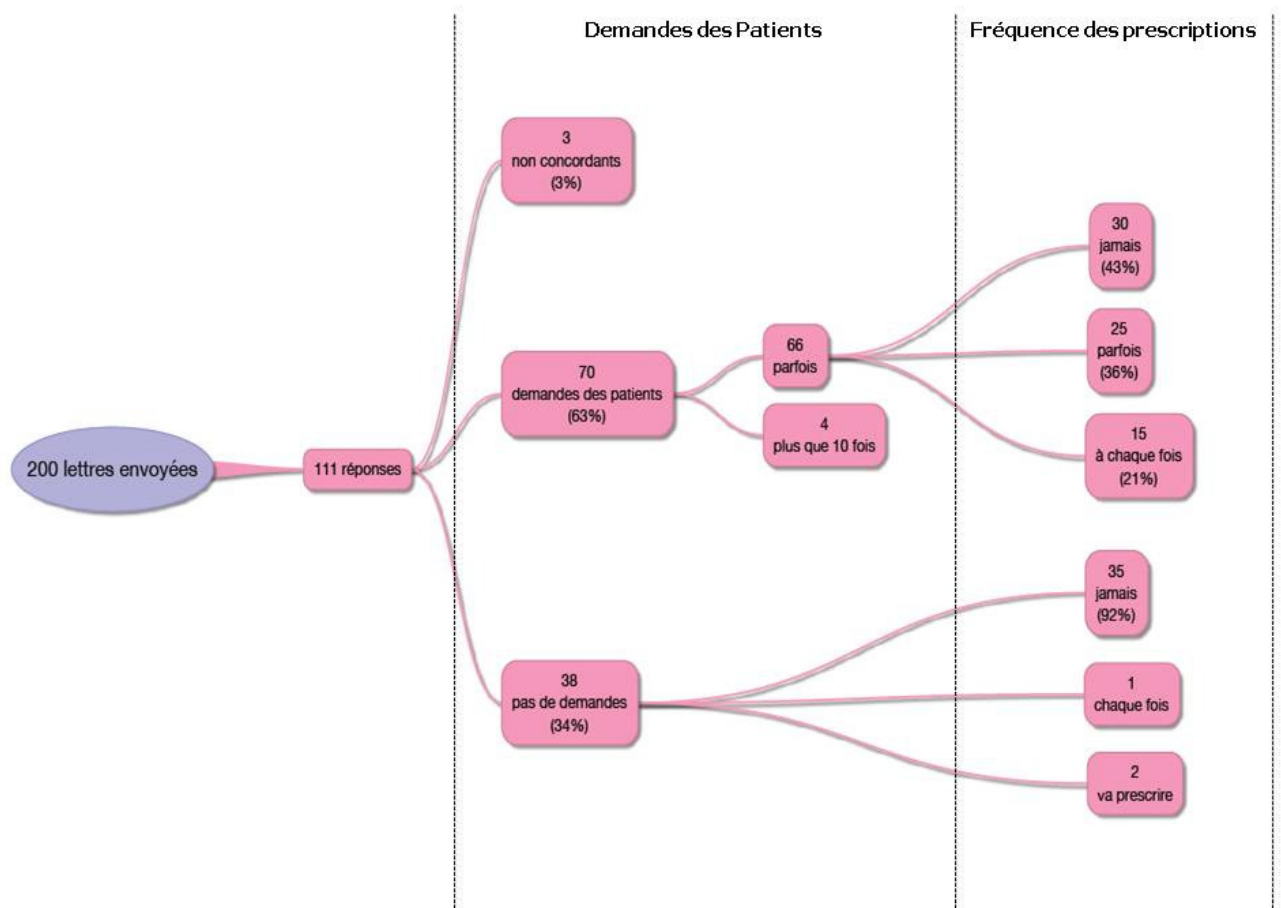
5. Les autres raisons des médecins.

Parfois, les médecins ont répondu par un texte libre pour expliquer les raisons de leurs choix.

Lorsque ces médecins ont répondu avoir déjà prescrit le baclofène, ils ont donné les raisons suivantes. Pour trois d'entre eux, c'est l'échec thérapeutique complet sur leurs patients après avoir essayé d'autres médicaments tels que Révia®, Aotal® et Esperal® dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. Les trois autres médecins expliquent avoir juste renouvelé la prescription des spécialistes ou avoir été aidé par l'avis d'un spécialiste par téléphone pour le prescrire. Deux médecins prescrivent le baclofène car ils participent à l'étude Bacloville. Un médecin a témoigné de son histoire avec un patient qui souhaitait être traité par le baclofène. Il dit avoir cherché des informations et des conseils auprès du

réseau départemental d'addictologie sans réussir à se les procurer. Il a finalement suivi le conseil du patient et il a eu un résultat positif au bout d'un an de traitement.

Parmi les médecins qui ont refusé la demande des patients, deux médecins ont écrit qu'ils attendaient la validation ou l'avis des revues médicales avant de le prescrire. Trois médecins ont répondu qu'ils attendaient l'avis des spécialistes : les addictologues. Un médecin a remarqué l'absence d'informations communiquées par les spécialistes sur ce sujet. Un médecin a témoigné de l'inefficacité du baclofène, prescrit par un autre médecin chez ses trois patients. Trois médecins ont répondu qu'ils avaient une méconnaissance totale du produit et de son indication.



« Figure 5. Le schéma récapitulatif des résultats »

V. Discussion.

Le contexte de la prescription du baclofène dans l'alcoolodépendance est particulier car son efficacité présumée dans cette pathologie, a été fortement médiatisée alors qu'il n'avait pas et n'a toujours pas d'AMM dans cette indication. La vente de ce médicament a fortement augmenté et cela est dû en partie à la demande des patients alcoolodépendants (22). Récemment la revue *Prescrire*, sur le numéro du mois de mai 2013, a publié un article sur le baclofène. Il conclut que le médicament est toujours en phase d'expérimentation et que son usage doit être limité aux praticiens qui ont des expériences et ce, chez les patients motivés et dans le cadre de l'essai thérapeutique. Il était donc intéressant de faire un état des lieux sur la fréquence des demandes des patients, sur la réponse des médecins généralistes à cette demande et sur les raisons de ces réponses. Dans un échantillon des médecins généralistes, l'étude a permis de quantifier les demandes des patients qui sont assez importantes et de conclure qu'un nombre non négligeable de médecins prescrivent du baclofène malgré l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché.

On a vu que l'avis officiel d'une structure comme l'ANSM n'est pas forcément le seul élément de la décision thérapeutique, quand la médiatisation et la demande des patients vont à l'encontre de cet avis. Dans ce cas, les médecins relativisent l'absence de données scientifiques et décident de prescrire sur des arguments moins habituels en médecine : informations non officielles, témoignages des patients, pression des patients, résultats d'études non contrôlées. Ils ne se basent que rarement sur le seul avis officiel de l'ANSM. Cela peut s'expliquer par le fait que les médecins traitants font face tous les jours à la réalité de ces patients qui se détruisent avec l'alcool, et qui sont souvent en impasse thérapeutique. Selon les données de l'assurance maladie (15), 60% des personnes ayant initié le traitement

par baclofène, pour le problème de consommation alcoolique, avaient eu un traitement de type acamprosate, naltrexone ou disulfiram au moins une fois dans les cinq années précédentes.

Contrairement aux centres hospitaliers d'addictologie, les médecins traitants de ces patients ont un suivi au long cours et témoignent plus fréquemment des rechutes. Les médecins traitants ont une place privilégiée pour observer les retours négatifs de leur patient sur leur thérapeutique actuelle. Actuellement ils ont plutôt une image d'échec pour ces médicaments ayant déjà l'AMM pour les problèmes d'alcool. Cela pourrait expliquer la motivation des médecins traitants à utiliser une nouvelle molécule hors AMM pour aider les patients en impasse. Il faut noter qu'ils sont également soumis à des demandes pressantes des patients, informés et convaincus par les déclarations des médias.

Les patients ont des attentes différentes mais aussi l'effet et la tolérance d'un médicament sont différents chez eux, alors que l'avis d'ANSM est construit sur une moyenne de patients. L'objectif de cet avis d'ANSM est de réduire la morbi-mortalité et de faire éviter les risques pour une population générale alors que les médecins traitants font face à des individus qui souhaitent plutôt une amélioration de leur qualité de vie (23). Ces médecins sont donc face à un dilemme entre la réalité de la demande des patients et l'avis officiel de l'ANSM.

Cela ne veut pas dire que le poids d'un avis officiel est négligeable dans la décision des médecins généralistes. L'absence d'AMM du baclofène a freiné la prescription des médecins dans plus de la moitié des cas. Les médecins se sentent probablement coupables de prescrire hors AMM et ils savent que leur responsabilité est engagée en cas d'effets secondaires du médicament. Ils savent que l'alcoolodépendance est une pathologie lourde et que les médicaments ayant l'AMM actuellement sont loin d'être efficaces pour tous. Malgré la difficulté thérapeutique actuelle, un médecin peut très bien refuser la demande du baclofène d'un patient, qui est éventuellement dans une impasse thérapeutique, pour le simple fait que

celui-ci n'a pas d'AMM. Les résultats de cette étude nous montrent que l'absence d'AMM du baclofène pèse plus que l'avis des médias ou les vécus des médecins.

L'étude montre aussi que la complexité de la maladie engendre le refus de prise en charge de ces patients par certains médecins généralistes. A noter que ce résultat va contre le fait que peu de médecins ont choisi l'absence de recours auprès d'un Centre d'Addictologie ou d'un addictologue pour ne pas prescrire le baclofène. Chez les médecins généralistes, il existe donc d'autres raisons que le statut du médicament pour ne pas le prescrire. Ces résultats nous rappellent la diffusion de la buprenorphine avant et après son obtention d'AMM en 1995. Ce médicament utilisé pour la substitution des patients ayant une dépendance aux opiacés était largement prescrit par des médecins généralistes avant l'obtention de l'AMM. Actuellement 91.1% de ces prescriptions sont effectuées en médecine de ville par des médecins généralistes. Actuellement un nombre restreint d'environ 20% des généralistes assure 80% de ces prescriptions(24). Les différentes compétences des médecins généralistes dans chaque domaine font que la prescription d'une spécialité peut être concentrée chez certains médecins.

Principalement, l'absence d'AMM et la manque d'expérience sur le problème d'alcool-dépendance sont les raisons majeures qui freinent la prescription du baclofène chez les médecins en soins primaires. L'absence de données sur la sécurité et sur les modalités de prescription est aussi un facteur important qui empêche les médecins de prescrire ce médicament. Il est intéressant de connaître ces résultats qui montrent comment se comportent les médecins face à la pression des informations médiatiques et à la pression des patients alors même qu'un médicament n'est pas officiellement indiqué dans la pathologie.

Une étude en 2011 d'un Centre de Pharmacovigilance (16) a été réalisée concernant les effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Elle a estimé que, parmi les prescriptions de baclofène hors AMM, l'alcoolodépendance en représente les 96%. Une thèse en pharmacologie effectuée en Rhône-Alpes conclut que les prescriptions de baclofène sont concentrées autour de quelques praticiens. 16,7% d'addictologues de la région initient la prescription. 6,3% des addictologues renouvellent la prescription sans initier le traitement par baclofène. 5,9% des psychiatres ont initié une prescription du baclofène. Aucun hépatologue ne l'a prescrit à ce jour. Cette étude n'a pas inclus les généralistes. Le taux de ces addictologues à le prescrire est donc plus faible que celui des généralistes du Val de Marne : 37%. Cependant notre étude n'a pas précisé si les médecins avaient initié ou renouvelé le baclofène. Le sens du questionnaire qui leur demande s'ils ont déjà prescrit le baclofène s'oriente plutôt vers l'initiation de ce traitement. A noter que, deux médecins ont précisé dans notre étude comme « autre » raison de prescription: le renouvellement du médicament.

Une enquête de l'Association Baclofène(25) a interrogé 841 patients alcoolodépendants concernant le traitement par le baclofène dans l'indication du maintien de l'abstinence. Elle montre que, dans 57% des cas, les prescriptions sont faites par les médecins généralistes. Les psychiatres sont placés au 2^e rang (25%) et les addictologues y compris les alcoologues ont prescrit le baclofène pour seulement 18% de patients. Elle interroge aussi sur les sources d'informations des patients concernant le baclofène : dans 79% des cas, il s'agit de l'entourage (amis, familles...) et dans 9% des cas, il s'agit des médecins. Cependant cette étude menée par l'association des patients « militants du baclofène » ne précise pas la méthodologie de l'enquête et une simple vérification par un statisticien a été demandée a posteriori. On peut toutefois estimer que les patients se tournent souvent vers les généralistes pour la prescription du baclofène et que nombreux patients alcoolodépendants bénéficient de

ce traitement grâce aux médecins généralistes. Cela est aussi confirmé par notre étude car 63% des médecins généralistes sont confrontés aux demandes des patients.

Par rapport à ces différentes études, les résultats de notre étude sont intéressants car c'est la première à avoir quantifié les conduites thérapeutiques des médecins généralistes concernant la prescription du baclofène. L'étude a aussi permis de mieux connaître les raisons qui motivent les décisions des médecins dans ce contexte particulier : demandes de prescription d'un médicament hors AMM. La brièveté du questionnaire a permis de recueillir en retour un nombre important de réponses (111 sur 200 envoyés) donnant davantage de poids aux résultats obtenus.

Cette étude a aussi ses limites. La première question portant sur l'existence d'une demande des patients, on peut se demander si cela n'a pas orienté la réponse à la prescription du baclofène. Un seul médecin a précisé qu'il prescrivait spontanément le baclofène même en absence de demande car il possède des informations qui lui font croire en son efficacité. Parmi les réponses à choisir, le cas d'impasse thérapeutique des patients devait être proposé pour expliquer la prescription du baclofène. D'autre part, l'avis d'ANSM qui limite l'usage du baclofène à des praticiens expérimentés avec surveillance rapprochée du patient, en raison de la sécurité du médicament dans l'alcool-dépendance, n'a pas été proposé comme une raison de ne pas prescrire le baclofène. Le questionnaire ne permettait pas de préciser les différents types d'informations pouvant justifier la prescription hors AMM du baclofène. Demander la source de ces informations aurait pu être intéressant. L'étude est limitée à la région du Val de Marne, alors qu'une enquête auprès des médecins généralistes de toute la France aurait été plus représentative.

La médiatisation d'un médicament met au courant un grand public intéressé par ses effets. Ainsi, dans le cas du baclofène, on a vu que les patients alcoolo-dépendants avaient eu recours à leurs médecins afin d'obtenir ce médicament. Cela signifie un changement, bien connu depuis plusieurs décennies, au sein de la relation médecin-malade. Avec l'augmentation des moyens d'informations et de communications surtout avec l'apparition d'internet, les patients sont confrontés à des données médicales d'accès libre, d'une manière volontaire ou involontaire (26). Face à ces informations, les patients sont maintenant capables d'arriver au cabinet du médecin après avoir fait un tour d'horizon concernant leur pathologie et les traitements qui la concernent. Malheureusement ces informations sont souvent vulgarisées et diluées par les médias traditionnels ou par le web mais aussi mal comprises et/ou mal interprétées par les patients eux-mêmes. C'est donc au médecin d'accompagner ces patients en les guidant vers les informations claires et scientifiques. Il faut admettre que la médiatisation de la société a changé le statut du médecin qui était paternaliste envers les patients mais qui s'oriente maintenant davantage vers un rôle de conseiller technique (27) (28). Un patient peut même inviter le médecin pour être co-prescripteur de sa prescription et, dans ce processus, le média joue un rôle majeur. C'est très bien illustré par l'expérience d'un médecin inclus dans notre étude. Il a suivi les renseignements donnés par son patient pour lui prescrire le baclofène car il ne parvenait pas à obtenir les informations nécessaires auprès du Réseau Départemental d'Addictologie. Le baclofène est un exemple qui illustre bien ce phénomène.

L'étude de pharmacovigilance en 2011 (16) dit que les effets secondaires du baclofène sont sous-notifiés par les médecins qui se culpabilisent de l'avoir prescrit hors-AMM. Ce phénomène de prescription, hors AMM, doit-il culpabiliser les médecins ?

L'AMM est le résultat de plusieurs études rigoureuses à l'échelle nationale et/ou internationale afin de donner un avis officiel aux médecins et aux patients. Elle se base sur des

critères d'efficacité, de sécurité du médicament mais aussi sur des critères économiques et jurisprudentiels. Pour satisfaire à tous ces critères, il faut compter en moyenne 15 ans pour qu'un médicament soit commercialisé après la découverte scientifique fondamentale. Le directeur de « National Institute of Health (NIH) » aux Etats-Unis, Francis Collins nous dit qu'il existe un moyen de raccourcir cette durée : c'est de ré-inventer et de ré-appliquer les médicaments déjà connus dans une nouvelle indication. Il demande aux industries pharmaceutiques de ressortir les médicaments qu'ils avaient abandonnés. Ils l'avaient été par défaut d'efficacité dans une indication donnée mais ils avaient fait la preuve de leur sécurité. Les connaissances actuelles en biologie moléculaire nous permettent d'identifier les physiopathologies de 4 000 maladies mais seulement 250 d'entre elles ont leur traitements spécifiques. L'idée est, qu'en revisitant les médicaments déjà mis sur le marché, les données actuelles de la biologie moléculaire nous permettront de trouver et de commercialiser plus rapidement des médicaments efficaces pour des autres pathologies sans traitement aujourd'hui. Il y a déjà des exemples de réussite : c'est le cas pour la zidovudine initialement commercialisée pour le cancer, dont on a découvert qu'elle avait une efficacité sur l'infection à VIH. Il en est de même pour le ceftriaxone un antibiotique connu qui a prouvé son efficacité pour la sclérose latérale amyotrophique. Un centre de recherche « National Center for advancing translational science » de NIH est déjà mis en place depuis décembre 2012 pour ce travail : revoir et ré-appliquer les médicaments à l'aide des chercheurs et des industries pharmaceutiques (29).

Le baclofène correspond aussi à cette perspective de « ré-invention » des médicaments. La connaissance en biologie moléculaire de l'addiction nous a fait redécouvrir le baclofène qui a une analogie structurale avec l'acide gamma-aminobutyrique(GABA) impliquée dans l'addiction à l'alcool. Des études contrôlées sont à nouveau lancées afin de confirmer son efficacité dans cette indication. Certes, le médicament n'a pas encore obtenu l'AMM et des

études rigoureuses sont nécessaires en termes d'efficacité et de tolérance à des posologies plus élevées. Mais l'usage hors AMM par les médecins ne doit pas être un tabou. En réalité, les médicaments vont être de plus en plus revisités dans d'autres indications. Les patients en impasse thérapeutique, ayant accès aux informations, risquent de réclamer la prescription de certains médicaments dès que les résultats des premières études arriveront, sans attendre l'obtention de l'AMM. Ces médicaments sont peut-être leur dernier recours après un échec thérapeutique. La demande de ces médicaments est plus facile pour ce qui est de leur sécurité s'ils ont déjà été utilisés dans d'autres indications. En attendant l'AMM d'un médicament, les médecins décident de le prescrire, malgré tout et, ce, pour différentes raisons. Doivent-ils rester seuls dans cette situation avec toute la responsabilité de l'avoir prescrit hors AMM? Un avis final de l'ANSM sur le baclofène arrivera un jour, finalement positif ou négatif dans le traitement de l'addiction à l'alcool mais, en attendant cela, des aides, des guides ou des recours pour les généralistes seront nécessaires.

Afin de compléter les résultats de cette thèse, il serait intéressant d'inciter à faire d'autres études qui précisent cette fois-ci les sources d'informations de la part des médecins lors des prescriptions hors AMM. Il serait utile de se renseigner auprès des médecins qui prescrivent spontanément le baclofène pour le problème d'alcool-dépendance. Une étude à l'échelle nationale pourrait être proposée afin d'obtenir un résultat plus général. Cela permettrait, la fois suivante, quand un autre médicament hors AMM relèverait de la même problématique, de renforcer l'information aux médecins généralistes.

VI. Conclusion.

L'alcool-dépendance est une maladie sévère, chronique et complexe. Une prise en charge multidisciplinaire au long cours est la clef de son traitement et les moyens médicamenteux en font partie. Le baclofène qui n'a pas d'AMM dans ce domaine, est revisité et médiatisé pour son effet pour traitement de la consommation alcoolique à risque. A ce jour, les patients ont des accès plus faciles aux informations médicales et ils sont plus nombreux à venir demander la prescription du baclofène à leurs médecins traitants. Pour y répondre, un nombre non négligeable de médecins généralistes le prescrivent hors AMM. Souvent l'absence d'AMM freine la prescription de ce médicament mais plus de la moitié des médecins choisissent de le prescrire d'après leurs propres sources d'informations. Cette étude nous illustre bien la conduite thérapeutique des médecins en soins primaires lors de la ré-application d'un médicament dans une autre indication hors AMM et à des posologies dont la sécurité n'a pas été complètement étudiée. Un accompagnement de ces médecins est nécessaire pour qu'ils puissent adapter leur choix thérapeutique pour le bien-être des patients. Le baclofène est peut-être un exemple de ré-application des médicaments qui sera de plus en plus fréquente et, pour cela, nos médecins devront y être préparés.

VII. Bibliographie

- (1) HUAS Dominique. Alcool et médecine générale. GMSanté. 2010
- (2) GUERIN Sylvie, LAPLACHE Agnès, DUNANT Ariane. Alcohol-attributable mortality in France. European journal of public health. Mars 2009.
- (3) INSERM. Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance. Paris : les éditions INSERM, 2003, p 271-279.
- (4) KIMURA Mitsuru, HIGUCHI Susumu. Genetics of alcohol dependence. Psychiatric and clinical neuroscience, 2011; 65, p.213-225.
- (5) CHARTIER Karen G, HESSELBROCK Michel N, HESSELBROCK Victor M. Development and vulnerability factors in adolescent alcohol use. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2010 Jul; 19(3): p 493-504.
- (6) ANDERSON P et BAUMBERG B. L'alcool en Europe, une approche en santé publique. Institute of Alcohol Studies, Londres. Juin 2009.
- (7) PAILLE François. Mésusage de l'alcool et nouveaux traitements médicamenteux. La Revue du Praticien. Dec 2011. P 1386-1391
- (8) MUZYK Andrew J, RIVELLI Sarah K, GAGLIARDI Jane P. Defining the role of baclofen for the treatment of alcohol dependence. CNS Drugs, 2012, 26(1): 69-78.
- (9) ADDOLORATO Giovanni, CAPUTO Fabio, CAPRISTO Esmeralda, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol & alcoholism, 2002, vol.37, No.5, pp.504-508.
- (10) ADDOLORATO Giovanni, LEGGIO Lorenzo, FERRULLI Anna, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. The Lancet, December 8, 2007, vol 370, p.1915-1922.

- (11) GARBUTT James C, KAMPOV-POLEVOY Alexei B, GALLOP Robert, et al. Alcohol Clin Exp Res, 2010.November ; 34(11), p 1849-1857.
- (12) RIGAL Laurent, ALEXANDRE-DUBROEUCQ Constance, DE BEAUREPAIRE Renaud, et al. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. Alcohol & alcoholism. March 2012, vol 47, No.4, pp.439-442.
- (13) de BEAUREPAIRE Renaud. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2 year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. Dec 2012.
- (14) AMEISEN Olivier. Le dernier verre. Paris : Denoël, 2008, 298p.
- (15) WEILL Alain et al. Baclofène données du SNIIRAM, point de vue de la CNAMTS. Colloque *Place du baclofène aujourd'hui dans la lutte contre l'alcoolisme* -lundi 3 juin 2013 – Hôpital Cochin Paris 14^{ème}
- (16) VILLIER Céline, SCHIR Edith, MALLARET Miche. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions, suivi national de Pharmacovigilance : année 2011. Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2012. Centre régional de pharmacovigilance, 2012, 21 p.
- (17) Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Afssaps, Point d'information. Juin 2011.
- (18) Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : actualisation. Afssaps. Point d'information. Avril 2012.
- (19) JAURY Philippe, TASSIN Jean-Pol, NALPAS Bertrand. Baclofène, un traitement controversé de l'alcoolodépendance. La Revue du Praticien Médecine Générale. Octobre 2011, Tome 25, N°867.
- (20) ROUSSEL Delphine. Une prescription hors autorisation de mise sur le marché est-elle légalement autorisée ? Vie professionnelle. Octobre 2012, volume 12, N°47, p.22.

- (21) GUILLEVIN Loïc, Prescrire hors « autorisation de mise sur le marché ». La Revue du Praticien. Vol 62. Février.2012.
- (22) ROLLAND Benjamin, BORDET Regis, COTTENCIN Olivier. Alcohol-dependence: the current French craze for baclofen. *Addiction*, 2012, 107, p 848-849.
- (23) DISHMAN Eric. Health care should be a team sport. Présentation sur TED talks, California, mars 2013. Vidéo disponible sur :
http://www.ted.com/talks/eric_dishman_health_care_should_be_a_team_sport.html
- (24) La prescription de buprenorphine haut dosage en médecine générale dans les Bouches du Rhône. L'INSERM U 379 et l'ORS PACA. Oct 2004.
- (25) Synthèse de 1085 témoignages sur l'alcoolisme et le baclofène. Association Baclofène. Fev 2013.
- (26) BOUQUIER Jean-José, BERNARD-CATINAT, DUCLOUX, et al. Evolution du métier de Médecin. Rapport de la commission nationale permanente adopté lors des assises du conseil national de l'ordre des médecins, 23 juin 2001, 22 p.
- (27) MOUDEL Grégoire. Du bon usage d'internet par les patients et sa place dans la relation soignants-soignés. Septembre 2012, 5p. Disponible sur :
<http://infodoc.inserm.fr/ethique/>
- (28) Rencontres HAS 2009 (2009, Paris). Table ronde 21 : Quel rôle pour le patient dans sa prise en charge ? 3p. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866214/fr/rencontres-has-2009-quel-role-pour-le-patient-dans-sa-prise-en-charge
- (29) COLLINS Francis. We need better drugs now. Présentation sur TED talks. Washington DC, avril 2012. Vidéo disponible sur :
http://www.ted.com/talks/francis_collins_we_need_better_drugs_now.html 20
- (30) KARILA Laurent. L'alcoolisme. Paris : Cavalier bleu, 2010, 128 p.

(31) BATEL Philippe. Pour en Finir avec l'Alcoolisme. Réalités scientifiques contre idées reçues. Paris : Edition La découverte, 2006, 213p.

(32) LEJOYEUX Michel, ADES Jean, AURIACOMBE Marc. Addictologie. Paris : Masson, 2008, 324p.

VIII. Annexes

« Annexe 1. Lettre accompagnée du questionnaire destinée aux médecins généralistes de Val de Marne. »

Mlle. SHIN Da-eun
Interne en Médecine générale
Tel : 06 1558 4571
E-mail : ccarodi@hotmail.com

Paris, le 02 Janvier 2013

Objet : enquête sur l'utilisation par les généralistes du BACLOFENE et les différentes limites à son utilisation en ville (thèse en médecine générale).

Chèr(e)s confrères (consœurs),

Dans le cadre de ma thèse en médecine générale, je souhaite mettre en évidence la situation actuelle sur la prescription du médicament baclofène pour les patients alcoolo-dépendants, en ville.

Ce médicament récemment médiatisé pour aider le sevrage alcoolique fait un débat entre les médecins et les patients car contrairement à sa réputation médiatique il n'a pas encore sa place officielle dans cette indication (AMM). Les médecins généralistes sont donc en première ligne face à des patients qui sollicitent la prescription de ce médicament et cette thèse nous permettra d'évaluer les différentes attitudes des médecins dans cette situation ambiguë.

Pour me permettre de réaliser cette thèse, je sollicite votre participation à cette enquête en répondant au questionnaire ci-joint. Ce questionnaire étant court, il ne vous faudra pas plus de 2 minutes pour le compléter. Vous pourrez donc me le retourner rapidement dans l'enveloppe affranchie, jointe à ce courrier.

En me tenant à votre disposition pour tous renseignements complémentaires, je vous remercie, par avance, pour votre précieuse collaboration.

Mlle.SHIN Da-eun

Annexe 2. Le questionnaire destiné aux médecins généralistes de Val de marne.

Questionnaire pour thèse en médecine générale sur << un état des lieux concernant l'utilisation par les généralistes du BACLOFENE et les différentes limites à son utilisation en ville>>.

1. Avez-vous déjà eu des demandes de prescription de Baclofène(BACLOFENE*,LIORESAL*) par vos patients ?

Jamais 1-5 fois 5-10 fois >10 fois

2. Si oui, avez-vous déjà répondu à la demande du (des) patient(s) en prescrivant du Baclofène ?

Jamais parfois à chaque fois

3. Si vous avez déjà prescrit du Baclofene, pourquoi ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pression** importante du patient et/ou de l'entourage.
- Je possède des **informations** me faisant penser qu'il peut être efficace dans cette indication.
- J'ai lu les avis de l'**ANSM**(ex-AFSSAPS).
- J'ai eu des **témoignages** d'efficacité (patient/entourage)
- Autre(s) raison(s) (réponses libres) :

4. Si vous n'avez jamais prescrit du Baclofène, pourquoi ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Je ne m'occupe pas seul des patients alcoolo-dépendants.
- Je n'ai jamais eu de **demande** de la prescription du Baclofène .
- Je ne connais pas son **intérêt** éventuel dans l'alcoolo-dépendance.
- Il est hors **AMM** dans cette indication.
- Il n'y a pas de données sur la **sécurité** clinique de ce médicament aux posologies parfois nécessaires dans cette indication.
- Il n'y pas de données sur les **modalités** de prescription dans cette indication.
- Discordance** des avis et des pratiques des addictologues
- Absence de **recours** auprès d'un centre ou d'un addictologue prescripteur et connu de vous, en cas de problèmes.
- autre(s) raison(s) (réponses libres) :

Le dos ou quatrième de couverture doit reproduire le résumé et indiquer les mots clés. Le résumé doit comporter au maximum 1700 caractères, espaces compris (environ 10 lignes avec une police de 10). Il doit être précis, significatif. La disposition ci-dessous est recommandée :

RESUME :

Les premiers résultats positifs et la médiatisation du médicament baclofène ont fait fortement augmenter son usage hors AMM pour la prise en charge des patients ayant un problème de consommation d'alcool. Cette étude a fait un état des lieux concernant la prescription hors AMM de ce médicament en interrogeant un échantillon de médecins généralistes du Val de Marne grâce à un questionnaire envoyé par courrier. Au total, 55% (111 sur 200) réponses sont revenues et parmi elles, 63% de médecins ont déjà été confrontés à des demandes de prescription de baclofène. Dans 57% de cas, les médecins cèdent à ces demandes et la première raison justifiant de ce choix est la connaissance d'informations en faveur de l'efficacité du baclofène, autre que l'avis de l'ANSM. Dans 43% des cas, les médecins ont refusé la prescription du baclofène et l'absence d'AMM en est la raison majeure. La prescription hors AMM devient plus fréquente avec le rôle actif des patients et l'accompagnement des médecins généralistes doit être renforcé dans cette circonstance.

MOTS-CLES : alcool-dépendance, baclofène, abstinence, prescription hors AMM, médecine générale, médias.