

Congrès CNGE Tours 2018

Sommaire

Vendredi 23 novembre 2018, de 14h00 à 15h40

Modérateur :

Jean-Sébastien CADWALLADER, Docteur en médecine générale, Docteur en sciences (Université Paris Saclay) et Maître de conférences des universités à Sorbonne Université

Intervenants :

Julie DUPOUY, maître de conférences des universités en médecine générale à Toulouse

Denis POUCHAIN, médecin généraliste et ancien rédacteur en chef de la revue Exercer

Laurent RIGAL, professeur des universités en médecine générale à Paris Kremlin-Bicêtre

Marc AURIACOMBE, psychiatre addictologue et professeur des universités praticien hospitalier

Plénière du Conseil Scientifique : Patient et alcool : quels traitements ?

2

Session animée par Jean-Sébastien CADWALLADER

Questions de la salle

20

Plénière du Conseil Scientifique : Patient et alcool : quels traitements ?

Jean-Sébastien CADWALLADER

Prenez place. Nous allons commencer la session de la plénière du Conseil Scientifique du CNGE sur la thématique qui vous fait venir nombreux cet après-midi, sur « *Patient et alcool, quel traitement ?* » Je suis Jean-Sébastien CADWALLADER, je vais modérer cette session. Nous avons la chance d'avoir quatre intervenants experts sur le sujet, qui vont nous présenter successivement leurs interventions :

Le Docteur Julie DUPOUY qui commencera est maître de conférences des universités en médecine générale à Toulouse, et elle nous parlera de la prise en charge médicamenteuse du patient ayant un trouble lié à l'usage de l'alcool.

Suivra la présentation du Docteur Denis POUCHAIN, médecin généraliste et ancien rédacteur en chef de la revue *Exercer*, qui nous parlera des différents traitements médicamenteux.

Puis, le Professeur Laurent RIGAL qui est P.U en médecine générale à Paris Kremlin-Bicêtre interviendra pour nous parler de l'étude Bacloville.

Enfin, le Professeur Marc AURIACOMBE, psychiatre addictologue et P.U.P.H, nous parlera de la thématique et du concept de « craving ».

Pour l'organisation de la séance qui va probablement susciter des débats, en tout cas nous le souhaitons, les quatre intervenants vont intervenir successivement pendant une quinzaine de minutes chacun. Si vous avez des questions à l'attention d'un intervenant en particulier, notez-les, car vous pourrez poser vos questions à l'ensemble des intervenants, une fois leurs quatre interventions faites, ce qui permet de faire mûrir les questions. Nous attendons donc réflexions – nombreuses depuis le début de ce congrès –, mais également des questions qui permettront aux intervenants de répondre.

Nous attendons que tout le monde prenne place. Nous allons commencer avec l'intervention de Julie DUPOUY.

Julie DUPOUY

Bonjour à tous. Merci. Donc nous allons en effet parler de l'accompagnement du patient qui a un trouble de l'usage de l'alcool en soin de premier. Je vais vous redonner quelques notions d'épidémiologie sur le sujet et parler un peu de l'accompagnement et de la prise en charge non médicamenteuse de ces patients en médecine générale.

Pour commencer, quelques chiffres afin de cadrer le sujet, l'alcool c'est la consommation de substances psychoactives la plus consommée en France, avec 46,9 millions d'expérimentateurs sur les dernières données 2014. Et lorsque l'on s'intéresse aux usages réguliers, ceux-ci concernent 17 % de la population générale et 9 % d'usagers quotidiens. C'est la deuxième cause de mortalité évitable avant 65 ans, après le tabac. L'usage d'alcool est accompagné de différents types de risques, risques dus à la toxicité aiguë, accidents de la route, problèmes d'ivresse aiguë avec les comorbidités médicales qui s'ensuivent, toxicité chronique avec des risques sur le long terme au niveau cardiovasculaire et au niveau cancéreux, et d'un autre risque indépendant qui est « le trouble de l'usage », le nouveau terme pour définir l'addiction dans le DSM-5.

En médecine générale, dans le grand entonnoir de nos patients au quotidien, 50 000 patients sont vus par semaine pour un sevrage alcoolique. Dans notre grand entraîneur de patients, nous en avons des patients qui ont d'autres troubles de l'usage, dont le risque d'avoir une consommation d'alcool problématique est plus élevé, comme les patients suivis pour un sevrage tabagique (90 000 patients par semaine) et les patients

que l'on traite pour troubles de l'usage aux opiacés (100 000 patients par mois). Finalement, dans notre patientèle, 20 % des adultes ont une consommation d'alcool que l'on définit « à risque ».

Quelle prise en charge allons-nous alors pouvoir leur proposer ?

En fait, la prise en charge va varier en fonction de l'évolution de leur usage d'alcool. Schématiquement, de façon grossière, nous pouvons caractériser et définir trois étapes d'usage :

- le premier usage ;
- l'usage répété non problématique d'un point de vue addictologique (quand il n'y a pas de perte de contrôle) ;
- le trouble de l'usage.

À chaque étape de ces parcours de soins, nous allons avoir des messages différents et des attitudes différentes :

- pour le premier usage, cela va passer par la prévention et par l'information sur les risques des consommations de substances, d'alcool en particulier ;
- pour l'usage répété non problématique, nous aurons un outil qui sera « l'intervention brève » (nous verrons après les données d'efficacité) ;
- pour le trouble de l'usage, nous allons proposer une prise en charge thérapeutique.

Dans toutes ces situations, nous pouvons proposer de la « réduction des risques », une notion développée depuis plusieurs années qui va permettre de diminuer toutes les conséquences des consommations, que ce soit au niveau médical, au niveau social, au niveau professionnel, au niveau familial.

Les spécificités du médecin généraliste et l'approche centrée patient, la relation que nous avons avec nos patients vont nous mettre au cœur de la prise en charge de ces patients. Lorsque nous comparons la prise en charge du médecin généraliste versus la prise en charge en soins spécialisés, un essai clinique randomisé avait été fait aux Etats-Unis (non en France où il n'existe pas d'équivalence). Finalement, nous avons montré que la prise en charge par le médecin était associée à plus d'engagement dans les prises en charge (la prise en charge en médecine générale est sur la courbe bleue et la prise en charge en soins spécialisés figure sur la courbe rouge).

Dans cet essai clinique randomisé, il n'y avait pas de différence sur l'abstinence à six mois (la prise en charge en médecine générale versus en soins spécialisés n'avait pas d'impact là-dessus), mais il y avait une autre différence qui est la diminution du nombre d'alcoolisations ponctuelles importante. Nous voyons que la différence est plus faible, mais que finalement, les patients en médecine générale avaient des alcoolisations ponctuelles importantes, moins fréquentes.

La prise en charge ces patients et leur orientation passera par le repérage précoce. Je vais citer un travail que j'ai vu ce matin. Nous avons eu une session alcool, une session d'actions de communication orale qui était très riche ce matin. Maintenant, nous avons donc des données toutes récentes sur une expertise de dossiers médicaux qui montrent que la consommation d'alcool est renseignée dans 20 % des dossiers médicaux. Ce sont des données qui actualisent bien les données qui étaient anciennes jusque-là et qui étaient plutôt de l'ordre de 8 %.

Ce repérage est encore très faible. Pourtant, lorsque nous interrogeons les patients – cela fait l'objet d'une thèse que j'ai dirigée à Toulouse –, les patients pensent que le médecin généraliste a vraiment un rôle primordial et qu'il faut oser aborder le sujet de l'alcool avec eux. Quand on leur demande finalement ce qui pêche aujourd'hui, ils nous disent : « On ne nous en a pas parlé assez tôt. Si on nous en avait parlé, nous aurions pu discuter et être pris en charge avant ». Les patients souhaitent donc une attitude bienveillante, non jugeante, sans forcément de mots sacralisés pour parler de l'alcool, mais un non-jugement pour pouvoir s'exprimer et être pris en charge.

Il a émergé de la session de ce matin que pour arriver à cela, et pour pouvoir aborder ces patients de façon plus facile, des enseignements de la communication étaient utiles ; et d'une expérience qui nous a été relatée du département médecine générale de Lyon, qu'il était utile de faire venir des patients experts en second cycle pour casser un peu les représentations négatives et montrer aux étudiants le rôle que nous avons en tant que médecin pour ces patients.

L'évaluation, après avoir repéré, va se faire en fonction des seuils d'alcool consommé. La dernière étude qui a fait le buzz en 2018, vous avez dû percevoir, est l'étude de Wood publiée dans le Lancet, qui montre que finalement, le nouveau seuil à risque (ils ont fait une méta-analyse de tous les essais cliniques randomisés, ils ont repris les données de plus de 600 000 patients) était 100 grammes d'alcool, dix verres par semaine. Cela représente deux verres cinq jours dans la semaine, avec deux jours d'abstinence. Au-delà de seuil, il y a un risque de mortalité toutes causes confondues, et notamment de mortalité cardiovasculaire. Cela est en deçà des seuils que l'on connaissait, qui étaient les seuils de l'Organisation mondiale de la santé. La quantité d'alcool va être recueillie lorsque l'on va interroger le patient. Il y a aussi des questionnaires standardisés qui vont nous permettre d'évaluer le risque de troubles de l'usage de l'alcool, les questionnaires FACE, AUDIT et DETA que je ne vous ai pas détaillés ici.

Ensuite va intervenir une autre évaluation pour évaluer le risque. Nous allons pouvoir évaluer si finalement, il y a un trouble de l'usage de l'alcool ou pas. Pour cela, nous allons nous centrer sur divers critères. Ce sont les critères de la classification internationale des maladies et les critères du DSM-5. La nouveauté, dans le DSM-5, par rapport aux DSM-4, c'est l'ajout du craving dont on reparlera plus tard dans les autres interventions. Ce signe clinique va être à rechercher. Nous allons également rechercher la perte de contrôle (si le patient arrive à contrôler sa consommation ou pas) et la présence de dommages. Donc, finalement plus que de s'intéresser aux seuils et à la quantité qui vont vraiment être importants pour le risque associé à la consommation d'alcool, nous allons chercher ces signes cliniques et la manière dont comment le sujet, le patient, fait usage de sa consommation d'alcool.

Lorsque l'on est dans le cadre d'un trouble de l'usage, on est dans le cadre d'une maladie mentale chronique, caractérisée par des rechutes, qui va se gérer en médecine générale, comme toute autre maladie chronique. Tout objet de gratification peut donner lieu à un trouble d'usage. Nous avons choisi de nous axer sur l'alcool pour cette session, parce qu'il y a des médicaments spécifiques et nous voulions débattre de leur efficacité, mais bien sûr, ce sera la même prise en charge, hormis les médicaments pour les autres addictions.

Dans l'usage répété non problématique, nous savons que l'intervention brève est efficace, ce qui a été montré. Cela est efficace pour les patients qui n'ont pas de troubles d'usage de l'alcool (cela ne contrôle plus leur consommation), mais cela va être efficace pour les gens qui consomment trop, sans perte de contrôle, mais qui consomment au-dessus des seuils. La limite des essais dans ce domaine est que le critère de jugement est toujours la consommation déclarée d'alcool et non d'autres événements cliniques qui pourraient survenir.

Un essai publié en 2012 montre également que les interventions brèves répétées sont plus efficaces qu'une intervention isolée, ce qui nous semble de bon sens. Mais il est vrai que l'intervention brève tel que recommandé par la HAS est à moduler, puisqu'il faudrait revenir plusieurs fois et répéter nos messages, ce que nous pouvons faire en médecine générale à différentes occasions.

Dans le trouble de l'usage, schématiquement, auparavant, nous avions le dogme de l'abstinence à tout prix. Maintenant, les choses ont évolué et on peut avoir vraiment une décision médicale partagée avec le patient, à savoir, lui laisser le choix de la manière dont il voit les choses et des objectifs il veut atteindre. Schématiquement, lors d'une demande de changement. On va pouvoir appliquer le processus de décision partagée, discuter avec le patient et voir ce qu'il souhaite. Veut-il aller vers l'abstinence ou vers une consommation

à moindre risque ? Certains patients ne sont pas prêts à arrêter complètement l'alcool. Nous sommes dans une société où l'alcool est partout et a une image toujours très conviviale. Ils vont donc souhaiter une consommation diminuée, qui leur cause moins de dommages, car ils ne peuvent pas accepter d'être à zéro. On ne peut pas leur en vouloir.

L'abstinence versus la consommation à moindre risque n'ont pas été vraiment comparées de façon formelle dans des essais. Mais, nous savons que la réduction de la consommation d'alcool est associée à une réduction des complications et à une amélioration de la santé mentale pendant le traitement et un an après (il s'agit d'un essai publié récemment).

Le fait de proposer aux patients la consommation à moindre risque va également leur permettre de s'engager dans des prises en charge et de venir davantage demander du soin, alors qu'auparavant, pour tous ces patients qui n'étaient pas prêts à arrêter complètement l'alcool, le franchissement d'une salle d'attente, d'un cabinet médical ou d'un centre de soins spécialisés était compliqué par le fait qu'ils savaient qu'on allait leur demander quelque chose qu'ils n'étaient pas capables de faire. Donc, cela peut au moins permettre aux gens de commencer une prise en charge. Et parfois, à force d'évolution et de prise en charge, certains pensent que la consommation à moindre risque n'est pas forcément faisable, que l'alcool leur aura causé trop de problèmes et vont changer leurs objectifs et passer sur une abstinence.

La prise en charge va être ciblée sur la rechute. Cela n'est pas récent et a été publié dans le *Jamin* en 1998 et nous sommes donc là-dessus depuis un petit moment. Nous allons donc reconnaître les situations à risque, les gérer, mobiliser les compétences acquises dans la gestion du craving (les autres présentations vous le détailleront), céder dans l'idéal d'un médicament « addictolytique » qui luttera contre le processus même de l'addiction et qui rétablira du contrôle dans la consommation, et recourir à d'autres spécialistes, d'autres professionnels de santé, qu'ils soient psychologues, assistantes sociales, addictologues ou des CAPA, les centres de soins, d'accompagnement et de prévention pour les personnes qui ont une addiction. Comme dans tout domaine, la collaboration interprofessionnelle est associée à un taux d'abstinence plus élevé à six mois. On privilégiera donc les prises en charge pluridisciplinaires.

Les interventions non médicamenteuses qui vont nous aider sont :

- l'entretien motivationnel qui a montré une efficacité sur la réduction de la consommation des substances psychoactives chez les personnes qui ont un trouble de l'usage de toute substance ;
- les thérapies cognitives ou comportementales, même si les données sont encore assez insuffisantes pour montrer leur efficacité, ce sont les plus recommandées à l'heure actuelle ; mais, l'évaluation des interventions étant complexe et méthodologiquement compliquée, il n'existe pas encore beaucoup de données pour vraiment conclure ;
- l'approche psychothérapeute par le médecin généraliste a fait l'objet de peu d'études ; mais, de façon logique, nous retrouvons que les patients les plus observants auraient un bénéfice de cette approche et de ce suivi par le médecin généraliste ;
- les groupes d'entraide tels que les Alcooliques Anonymes ; ici, en revanche, la méta-analyse de Humphreys en 2014 montre une diminution de la consommation d'alcool à court et à long terme, en prenant en compte un biais d'autosélection et en analysant les données.

Finalement, repérons et intervenons, car nous sommes compétents. Nous avons toutes les compétences pour gérer ces patients, en les repérant précocement, en ayant une prise en charge adaptée à chaque stade, en appliquant la décision partagée, comme

pour les autres pathologies chroniques, et l'accompagnement, en privilégiant la collaboration interprofessionnelle. Merci.

Je remercie le Docteur Christine MOUNIER FRANÇOIS qui m'a aidée pour un article que nous avons soumis à exercer avec le Conseil Scientifique du CNGE et sur lequel je me suis appuyé pour cette présentation. Je la remercie pour l'aide au contenu.

Jean-Sébastien CADWALLADER

Merci beaucoup. Nous allons maintenant appeler le Docteur Denis POUCHAIN.

Denis POUCHAIN

Bonjour à tous. Vous connaissez le plaisir que j'ai de venir vous voir une fois par an. La contrainte qui m'a été proposée par le Conseil Scientifique du CNGE était de faire la partie médicamenteuse de la prise en charge de ces patients.

Globalement, la littérature en termes de médicaments destinés à aider les patients dépendants de l'alcool est très hétérogène. Cette hétérogénéité m'a amené à lire quelques purges et je me suis interdit de vous les donner. J'ai donc sélectionné les articles qui m'ont paru les plus pertinents et surtout les mieux construits, et c'est la raison pour laquelle j'ai écrit qu'il s'agissait d'une revue non exhaustive.

D'un point de vue réglementaire, il y a deux types d'indication pour les médicaments réservés ou spécifiques aux patients qui ont un trouble d'usage de l'alcool :

- les indications de maintenance de l'abstinence, des traitements à utiliser une fois que les patients ont cessé de boire ;
- un concept plus récent apparu après ce concept de base « les patients doivent arrêter de boire, point final » qui était la réduction de la consommation de façon à réduire le risque.

Nous voyons bien que les médicaments qui ont été ont reçu une AMM à partir de 2013 sont plutôt la réduction des consommations que le maintien de l'abstinence.

Je vais donc faire un résumé des données scientifiques de chacune de ces catégories. Puis, je prendrai un peu plus de temps sur le Baclofène, sans aborder le problème de l'étude Bacloville qui sera abordée juste après moi.

L'indication de l'AOTAL est le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant, avec cette phrase dans l'AMM qui dit : « Doit être associé à une prise en charge psychologique », comme vient de le démontrer Julie.

Lorsque l'on regarde les données de la science (vous avez en bas les références des méta-analyses), globalement, ce produit

- apporte une réduction significative des rechutes après sevrage (avec un nombre de patients à traiter pendant six mois qui est à peu près de dix) ;
- augmente significativement le délai de rechute après sevrage (le delta entre le groupe placebo et le groupe traité est de onze jours) ;
- augmente significativement l'abstinence à six mois (avec un nombre de patients à traiter qui est à huit) ;
- augmente significativement la fréquence des diarrhées ;
- ce produit a un SMR important et est remboursé à 65 %.

Si on prend le suivant, qui a la même indication de maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, encore une fois, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique, les données de la science sont les suivantes (versus placebo) :

- pas de différence sur le taux de rechute après sevrage ;

- une réduction significative du risque de forte consommation d'alcool avec un risque relatif à 0,83 ;
- une petite différence, mais significative, sur le nombre de jours avec consommation d'alcool ;
- une petite différence significative du nombre de jours avec une forte consommation d'alcool ;
- concernant la consommation quotidienne d'alcool, la différence entre les deux groupes est d'environ un verre par jour, avec en contrepartie, une augmentation significative des nausées et de la sédation diurne ;
- ce produit a un SMR important et est remboursé à 65 % (Cochrane de Rösner).

Plus récemment, le premier médicament qui a eu cette indication de « réduction de la consommation d'alcool », car on a changé de critère principal dans l'environnement de ces pathologies chez des patients adultes, toujours avec une consommation à risque élevé.

Lorsque l'on regarde les résultats du Nalmefène, nous voyons :

- une petite réduction significative du nombre de jours par mois avec forte consommation d'alcool ;
- la différence est de trois jours entre le placebo et le traitement, sur une base de 23 jours de consommation d'alcool forte par mois à l'inclusion (données de l'AMM).

Lorsque l'on regarde la méta-analyse, nous voyons :

- une petite réduction significative du nombre de jours par mois avec forte consommation d'alcool, un peu plus petite, puisque la différence entre les deux groupes placebo et traités est de 1,6 jour pour une vingtaine de jours à l'inclusion ;
- une petite réduction significative de la consommation quotidienne ;
- la différence est relativement petite, puisque sur la base de 10 verres à l'entrée, la différence entre le groupe placebo et le groupe traité est de 1,6 verre, avec réduction marginale significative de la consommation quotidienne d'alcool avec une taille d'effet et à 0,20 (nous n'avons pas pu calculer en grammes) ;
- une augmentation significative transitoire des nausées et des vomissements, des vertiges, des insomnies et des céphalées ;
- ce produit a un SMR modéré et est remboursé à 30 % avec une ASMR IV quatre (le premier produit avec cette indication de réduction de la consommation).

Cela est tout ce qui est disponible aujourd'hui, en sachant que, depuis un certain nombre d'années, le Baclofène est arrivé dans ce contexte.

Au départ, le Baclofène est un produit qui a eu une AMM en 1994 dans ses indications qui étaient : les contractures spastiques de la sclérose en plaques, des infections médullaires, quelle que soit la cause ou les spastiques d'origine cérébrale. C'était donc un produit qui était pour la spasticité musculaire. À cette époque-là, la posologie maximale à l'AMM était 80 milligrammes en ambulatoire et 120 milligrammes à l'hôpital chez les neurologues.

Et puis, la saga du Baclofène a commencé avec un article publié en 2005 par Olivier AMEISEN, un cardiologue extrêmement brillant, pianiste de concert, qui consommait à peu près une bouteille de whisky par jour (il habitait à New York), ce qui fait à peu près 250 grammes d'alcool par jour. Je dis bien par jour. Donc, sur la base de mécanismes d'action du Baclofène, il a tenté sur lui-même un sevrage avec du Baclofène à haute dose, jusqu'à 270 milligrammes. C'est le premier cas publié dans la littérature scientifique, qui est une étude de cas. Je dirais même qu'il s'agit d'une « autoétude d'un cas ». Trois ans après, a été publié ce livre intitulé *Le dernier verre* où il raconte son histoire. Malheureusement, Olivier AMEISEN est décédé en juillet 2013.

Ces deux éléments, le livre et l'article, ont eu un impact assez étonnant dans la communauté des gens qui s'occupent des patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool. Cela a suscité un immense espoir chez les patients et au sein des associations de patients, ainsi que chez les médecins, qu'ils soient généralistes ou non généralistes, impliqués dans la prise en charge de ces patients. En effet, ils étaient tellement démunis à l'époque que le livre et l'article d'Olivier AMEISEN ont suscité un vrai espoir. D'un point de vue épidémiologique, cet espoir s'est transmis sur le fait qu'entre 2009 et 2015, 77 % des 277 nouvelles prescriptions de Baclofène ont été faites hors AMM (avec les risques que peut poser ce produit à forte dose).

Pour rattraper les choses, en 2014, l'ANSM a d'abord exigé d'avoir des essais randomisés sur l'efficacité réelle du Baclofène, puis, en attendant ces résultats, a octroyé une recommandation temporaire d'utilisation du Baclofène à la dose maximale de 300 milligrammes par jour.

Il existe donc de nombreux travaux dans ce domaine, mais une grande part d'entre eux sont de qualité médiocre. Mais, j'ai sélectionné quelques études qui permettent d'éclairer un petit peu la situation.

Je vais commencer par une étude en Allemagne, qui est un essai randomisé en double insu, avec un titrage du Baclofène jusqu'à 270 milligrammes par jour (*titré* signifie que l'on augmente progressivement la dose) ; son critère principal était un taux d'abstinence de douze semaines à la dose maximum atteinte par les patients et le nombre jours d'abstinence pendant cette période. Les résultats sont les suivants : 28 patients ont été inclus dans le groupe Baclofène et 28 patients ont été inclus dans le groupe placebo (petite étude sur 56 patients) et à l'inclusion et à la randomisation, leurs caractéristiques étaient similaires. La posologie maximale de Baclofène atteinte dans le groupe Baclofène a été de 191 milligrammes et sur le critère principal, il y a une différence significative sur le taux d'abstinence pendant douze semaines à la dose maximale atteinte (avec un odds ratio très important).

Le problème de cette étude est que 23 % des patients randomisés inclus n'ont pas été inclus dans l'analyse finale. Ce qui veut donc dire que l'analyse n'a été faite que sur les patients qui ont terminé l'essai. Nous n'avons donc pas de données (dans l'article en tout cas) sur une analyse en intention de traiter. Et pour le nombre de jours cumulés d'abstinence pendant la phase à forte dose, il en a été de même : l'étude a porté sur 43 et non sur 56 patients, avec un $p = 0,47$. Nous pouvons donc nous nous interroger sur la p-value si l'on avait fait une analyse en ITT. Pas de différence significative en termes d'effets indésirables. Le niveau de preuve de cet essai allemand est relativement faible du fait du petit effectif et du fait d'avoir fait une analyse non en intention de traiter.

Maintenant, si l'on regarde le Baclofène aux Pays-Bas, ils ont fait un essai randomisé en double insu à posologie cible titrée à 30 ou à 50 milligrammes versus placebo, avec un critère de jugement principal qui était le délai de rechute après abstinence. Il y avait trois groupes : un groupe à 30 milligrammes, un groupe à 150 milligrammes et un groupe placebo. La randomisation, comme d'habitude, a bien fait son travail. Ils étaient similaires à l'inclusion. La posologie moyenne atteinte dans le groupe 150 qui était ciblé titré à 150 était de 96. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- pas de différence sur le critère principal à dix et douze semaines entre les deux groupes Baclofène versus placebo (avec p qui est assez impressionnant) ;
- pas de différence significative sur la consommation quotidienne d'alcool entre les groupes ;
- pas de différence significative sur la proportion de patients abstinents à 10 et 16 semaines, avec une augmentation des effets indésirables dans le groupe placebo.

Par conséquent, comme le dit souvent mon ami Rémy, la balance bénéfices risques est défavorable, puisqu'il n'y a pas d'efficacité et des effets indésirables.

Maintenant, la méta-analyse que j'ai appelée « de Liverpool », faite par des Anglais, a inclus douze petits essais de courte durée versus placebo, avec à peu près 600 patients et les principaux critères de jugement étaient : taux d'abstinence complète, le nombre cumulé de jours d'abstinence, le nombre de jours avec une forte consommation d'alcool. Les résultats sont les suivants :

- augmentation significative du taux d'abstinence à 6 mois, avec un odds ratio de 2,67 (un *p* très intéressant) ;
- NNT à 6 mois à 8 patients, avec malheureusement, une hétérogénéité dans cette analyse très importante, puisque les essais étaient très différents les uns des autres.

Avec de telles méta-analyses qui mélangent *comme les salades de fruits, la banane, le poivron, la fraise et le concombre*, on ne sait plus très bien ce qu'on mange. Pour les autres critères :

- pas de différence significative sur le nombre cumulé de jours d'abstinence ;
- pas de différence significative sur le nombre de jours avec forte consommation ;
- pas de différence significative sur les cravings, l'anxiété et la dépression.

Comme le disent les auteurs, ces résultats suggèrent que l'augmentation actuelle de l'utilisation du Baclofène dans les TUA est prématurée.

Ensuite, un élément très important survenu en France est la publication de la cohorte CNAM/ANSM/INSERM. Cette étude de cohorte qui a été faite sur base de données rétrospectives a regardé environ 160 000 sujets qui avaient un probable problème d'alcool entre 2009 et 2015 : 47 000 traités par Baclofène versus 117 000, non pas sous placebo, mais traités par les médicaments ayant une AMM. Cette cohorte montre (j'en discuterai à la fin)

- une augmentation significative des hospitalisations dans le groupe Baclofène, comparativement aux autres médicaments ;
- une augmentation significative de la mortalité, versus les comparateurs, sauf pour la posologie la plus basse qui était de 30 000 grammes par jour ;
- ces risques augmentaient avec la posologie pour atteindre 46 pour les hospitalisations, 2,27 pour la mortalité totale, avec les très fortes posologies supérieures à 180 milligrammes.

La critique de ce travail est qu'il s'agit d'une d'analyse ajustée sur les facteurs confondants, mais malheureusement pas sur tous les facteurs confondants les plus pertinents, en particulier le tabac, l'obésité, le diagnostic précis, la posologie précise des médicaments et surtout la consommation d'alcool. Ce travail de cohorte a donc un niveau de preuve très inférieur à un essai randomisé. Cela étant, pour des raisons de *primum non nocere*, à la vue des résultats de cette étude de cohorte, l'ANSM a décidé de modifier la posologie de la recommandation temporaire d'utilisation et d'abaisser cette posologie à pas plus de 80 milligrammes par jour, ce qui est considéré par les spécialistes de la prise en charge des patients alcooliques comme une posologie inefficace.

J'en arrive au dernier essai : l'essai Alpadir, l'un de deux essais français demandés par l'ANSM. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du Baclofène à une posologie cible de 180 milligrammes sur le maintien de l'abstinence (j'insiste sur le maintien de l'abstinence) et la réduction de la consommation d'alcool. Tels étaient les deux critères principaux, le maintien de l'abstinence étant le critère principal des critères principaux.

La méthode était la suivante :

- Il s'agissait d'un essai randomisé double insu versus placebo, qui a inclus un peu plus de 300 patients alcoolodépendants ambulatoires, volontairement sevrés depuis au moins

3 jours, mais pris en charge par des spécialistes ; ces patients ambulatoires consultaient donc à l'hôpital et la posologie à 190 grammes était titrée et l'on s'arrêtait en cas d'intolérance au traitement.

- Le critère principal est un peu compliqué : abstinence complète pendant 5 mois ou 20 semaines consécutives entre le 1^{er} jour de la cinquième semaine de titration, soit à J 29 (puisque l'on titrait sur quatre semaines) et la fin de la période de maintenance à une posologie au moins égale ou supérieure à 90 milligrammes. Les principaux groupes critères secondaires étaient la consommation quotidienne d'alcool et le nombre de jours sans alcool pendant les 28 jours de traitement à la posologie atteinte dans les deux groupes, et avec un critère de jugement considéré comme exploratoire, le craving, qui était mesuré par un score appelé OCDS.

Lorsque l'on regarde les patients à l'entrée (comme il faut toujours le faire quand on regarde un essai randomisé), les résultats Alpadir sont les suivants :

- âge moyen : 49 ans ;
- ancienneté de la consommation d'alcool à risque : 14 ans ;
- consommation quotidienne de 9,5 verres par jour ;
- nombre de jours par mois avec forte consommation d'alcool : 18 jours sur 30.

Puis :

- 130 patients sont sortis prématurés de l'essai ;
- 65 % des patients ont atteint la posologie cible de 180 milligrammes ;
- posologie moyenne dans les deux groupes placebo et Baclofène : 153 milligrammes.

Les résultats sont les suivants :

- critère principal (taux d'abstinents complets pendant 20 semaines à partir de J 28) : pas de différence entre les deux groupes ; la différence absolue était de 1,4 %, avec un odds ratio à 1,20 et une p-value à 0,6 ;
- deuxième critère : pas de différence sur le nombre de jours de consommation quotidienne d'alcool, avec une réduction de 5,5 verres dans le groupe Baclofène versus une réduction de 4,4 verres dans le groupe placebo, ce qui fait un verre par mois en moins par jour sur presque 10 verres à l'inclusion, avec une p-value à 0,10 ;
- troisième critère : pas de différence sur le nombre de jours avec forte consommation d'alcool, puisque cela a diminué de 9,9 jours dans le groupe Baclofène versus 8,7 dans le groupe placebo ; la différence entre les deux était donc de 1,2 jour, avec une p-value à 0,2 ;
- critère exploratoire (le craving mesuré par le score) : différence significative en faveur du Baclofène , avec une modeste taille d'effet à 0,40 ;
- tolérance : elle était en défaveur du Baclofène, avec une augmentation significative en termes d'odds ratio sur la somnolence diurne, les troubles du sommeil, les vertiges et les étourdissements.

Au total, le ratio bénéfices risques est défavorable dans cet essai.

Je vais terminer sur la question : quel est le statut réglementaire du Baclofène aujourd'hui, appelé Baclocur dans cette indication des troubles de l'usage de l'alcool ? Le Baclocur indiqué :

- dans la réduction de la consommation d'alcool, et non dans le maintien de l'abstinence, après échec des autres traitements (ce qui veut dire en deuxième ligne) ;

- chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation à risque élevé, c'est-à-dire de plus de 60 grammes par jour pour les hommes et 40 grammes pour les femmes ;
- la prescription est ouverte à tout médecin généraliste, à la posologie maximale de 80 milligrammes par jour ;
- au-delà de cette posologie, compte tenu de l'augmentation de la fréquence des effets indésirables graves avec l'augmentation des doses, le prescripteur que nous serions doit systématiquement proposer aux patients une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie.

Je vous remercie de votre attention.

Jean-Sébastien CADWALLADER

Merci Denis. Nous allons poursuivre la présentation avec le Professeur Laurent RIGAL.

Laurent RIGAL

Bonjour. Je suis Laurent RIGAL. Je vais vous présenter les résultats de l'essai clinique Bacloville. Cet essai a déjà été présenté en congrès par le Professeur JAURY, qui est l'investigateur principal de cet essai. Peut-être avez-vous déjà entendu parler de ces résultats. En revanche, ces résultats ne sont toujours pas publiés et sont en cours de publication.

Quelle est mon implication dans cet essai ? J'ai travaillé depuis le début sur le Bacloville en tant que méthodologie et en tant qu'investigateur. J'ai donc prescrit du Baclofène durant toute la durée de cet essai, mais je n'ai aucun conflit d'intérêts et n'en aurai pas.

Je ne reviens pas sur le contexte. Lorsque nous avons commencé à réfléchir à cet essai, il y avait un grand questionnement sur l'efficacité du Baclofène, sur la question des doses, si elles étaient insuffisantes ou pas. Il y avait également une discussion autour de l'avènement d'un nouveau concept qui était d'abandonner l'abstinence pour s'intéresser à une réduction des risques. Donc, pour nous, dans cet essai, l'abstinence n'était ni un prérequis ni un objectif à atteindre.

Quel est l'objectif de l'essai ?

Il s'agissait d'évaluer l'efficacité à un an (sur une faible consommation) du Baclofène à une posologie qui pouvait monter jusqu'à 300 milligrammes par jour chez les consommateurs excessifs en soins primaires. Il ne s'agit donc d'un essai randomisé, contrôlé, contre placebo en double aveugle, pragmatique, multicentrique avec des investigateurs partout en France (50 médecins généralistes et 12 CSAPA).

Cet essai a obtenu un financement par un par PHRC National en 2011, et à la suite de ce financement, un donneur privé nous a gentiment offert le complément pour pouvoir financer l'essai. Je ne connais pas le nom de ce donneur privé, mais il n'a pas de lien d'intérêt dans l'alcool, il n'est jamais intervenu et ne s'est jamais manifesté dans l'essai. Pour les essais, nous avons bien sûr respecté les réglementations éthiques habituelles.

Quels sont les critères d'inclusion ?

Il fallait être adulte, mais pas trop âgé, avoir donc entre 18 et 65 ans, avoir une consommation d'alcool à un niveau de risque élevé suivant les critères de l'OMS, c'est-à-dire plus de 40 grammes par jour pour une femme et 60 grammes par jour pour un homme, pendant les trois derniers mois précédant l'inclusion. Nous avons peu de critères d'exclusion, mais le Parkinson était une pathologie rendant la participation à l'essai impossible selon l'investigateur. Il n'y avait donc pas d'autres réels critères d'exclusion.

L'intervention consistait donc à prescrire un médicament à la dose initiale de 3 milligrammes par jour. Puis, nous augmentions progressivement jusqu'à monter éventuellement jusqu'à 300 milligrammes par jour. De plus, il fallait augmenter la posologie pour permettre aux gens de diminuer leur consommation.

Un point important est le suivant : lorsque nous avons fait cet essai, la saga du Baclofène était déjà en cours, et il y avait donc beaucoup de prescriptions de Baclofène, hors AMM, un peu partout en France. Nous avons donc décidé que l'on pouvait prescrire du Baclofène en ouvert en cas d'inefficacité du traitement à dose maximale, quand à la fois le patient et le médecin étaient d'accord sur l'inefficacité du traitement. Donc, une prescription de Baclofène en ouvert, ce qui nous permettait de garder les gens dans l'essai, notre crainte étant que les gens abandonnent l'essai au bout d'un moment et aillent chercher du Baclofène dans un autre cadre, en dehors de l'essai.

L'évaluation s'est faite par un journal des consommations. Nous remettions un petit carnet aux gens sur lequel ils remplissaient quotidiennement leur consommation d'alcool et leur prise de médicaments.

Il y avait des consultations mensuelles, ainsi qu'un certain nombre de prises de sang et de questionnaires. Le critère de jugement principal, ce que l'on a appelé le succès était une consommation moyenne, nulle ou inférieure à un faible niveau de risque inférieur, donc inférieure à 20 grammes par jour pour les femmes et 40 grammes par jour pour les hommes, au cours du douzième mois. Cette évaluation a été faite à partir du journal des consommations (le petit carnet remis chaque mois aux patients).

Il fallait également qu'il n'y ait pas de passage en Baclofène ouvert. Cela signifie que les patients pour lesquels nous avons augmenté les doses et auxquels nous avons décidé de prescrire du Baclofène dans le cadre de l'essai en ouvert ont été considérés comme des échecs.

Il y a eu un certain nombre de critères de jugement secondaires :

- la consommation moyenne au cours des différents mois ;
- le nombre de jours d'abstinence ;
- le nombre de jours de forte consommation (plus de 6 verres dans la même journée) ;
- le craving ;
- la qualité de vie : SF-36, HADS, la dépression et l'anxiété ;
- la dépendance selon le DSM-4 ;
- des critères biologiques.

Bien sûr, les analyses ont été faites en intention de traiter.

En ce qui concerne les données manquantes, nous avons utilisé des méthodes d'imputation multiples, tel que cela est aujourd'hui recommandé dans les essais en lien avec l'alcool. Nous avons réalisé trois analyses de sensibilité :

- deux analyses pour éprouver nos résultats par rapport aux imputations, car nous avons beaucoup de données manquantes et de nombreuses imputations ; donc, deux analyses de sensibilité ont testé les imputations ; s'il y avait plus de 25 % de données manquantes dans la première analyse de sensibilité, les patients étaient classés en échec (je parle du dernier carnet, celui du douzième mois) ; nous n'avons pas forcément pris dans la deuxième analyse ceux qui n'ont pas ramené leur carnet au douzième mois ; nous n'avons donc pas pris en compte les données amputées s'il n'y avait pas du tout carnet au dernier mois ;
- la troisième analyse de sensibilité a porté sur l'effet de la décision que nous avons prise de définir comme des échecs les patients qui ont *switché* et qui sont passés en Baclofène en ouvert.

Et puis, bien sûr, il y a eu un certain nombre d'analyses sur la tolérance et la sécurité.

Voici le flot de chartes :

- 320 patients ont été inclus dans cet essai ;
- 162 ont été alloués dans le bras Baclofène ;
- 158 dans le bras placebo.

Dans le bras Baclofène, 49 patients ont interrompu l'essai avant la fin et 113 patients sont venus à la visite du douzième mois (à la fin de l'essai).

Dans le bras placebo, 53 patients ont interrompu leur suivi et 105 ont été présents, ont participé à la visite du douzième mois.

Quelles sont les caractéristiques des patients à l'inclusion ?

Ces caractéristiques sont similaires entre les deux bras Baclofène et placebo. Ce sont des gens qui avaient environ 45 ans, 70 % d'hommes, une consommation autour de 13 verres par jour (ils étaient très largement dépendants). Il y avait des patients que l'on ne trouve habituellement pas dans les essais de ce type-là, avec des patients bipolaires et des patients sous buprénorphine.

En termes de suivi et d'adhérence au traitement, l'arrêt du traitement à l'étude avant le douzième mois a été important : 60 % des patients du groupe Baclofène ont arrêté le Baclofène avant le douzième mois, et 80 dans le groupe placebo.

La durée du traitement à l'étude était de 34 semaines dans le bras Baclofène et 20 dans le groupe placebo. Seuls 42 % des patients dans le bras Baclofène ont rapporté leur carnet de consommation du douzième mois et 34 dans le bras placebo.

Les passages au Baclofène en ouvert ont été également importants : 12 % des patients sous Baclofène dans le cadre de l'essai sont passés en Baclofène en ouvert et presque 40 % dans le bras placebo.

Les posologies maximales étaient de 140 à 180 milligrammes de Baclofène et 210 milligrammes de placebo.

Je vous rappelle que le critère de jugement principal était une consommation à faible niveau de risque au cours du douzième mois, avec des imputations en cas de données manquantes et sans passage au Baclofène en ouvert qui marquaient pour nous un échec. Nous avons observé une différence de 21 points de pourcentage, avec 57 % des patients dans le bras Baclofène qui étaient des succès et 36 % dans le bras placebo.

Concernant les analyses de sensibilité, la première analyse de sensibilité où l'on a imputé uniquement les patients pour lesquels il y avait moins de 25 % de données manquantes à douze mois a confirmé les résultats principaux, avec cette fois-ci 15 points de pourcentage de différence. La deuxième analyse de sensibilité a donné des résultats similaires.

En revanche, quand nous avons arrêté de considérer que la prise de Baclofène en ouvert était un échec, la différence entre les deux bras a disparu avec une différence de 6 points de pourcentage, mais non significative.

La dernière ligne correspond aux cas complexes, à savoir de gens qui ont tout bien fait et qui sont des gens très sélectionnés. Vous voyez qu'il y a 24 points de pourcentage de différence entre les deux bras, avec un risque relatif de 2,6. Cela est donc vraiment très efficace, mais sur des patients très sélectionnés.

Cela fait un NNT à 5. Vous avez la comparaison avec ce qu'a dit le cartouche, le Professeur POUCHAIN. Cela veut dire qu'il faut traiter 5 patients par Baclofène pour rendre service à un patient.

Les critères de jugement secondaires n'ont pas tous été positifs, ou en tout cas significatifs. Des évolutions de consommation sur les douze mois étaient différentes entre

les deux bras, avec un écart qui s'est maintenu autour de 10 grammes par jour, soit 1 verre. De plus, il y avait des différences significatives entre les bras, en nombre de jours d'abstinence, car il y avait trois jours par mois d'abstinence supplémentaire dans le bras Baclofène par rapport au placebo. Tous les autres critères de jugement secondaires n'étaient donc pas significatifs.

En termes de tolérance, nous avons calculé le nombre de patients qu'il fallait traiter pour en exposer un à des effets indésirables graves. Il fallait donc en traiter 6 à 8, soit un peu plus que pour l'effet favorable.

Nous avons eu énormément d'effets indésirables. Par exemple, dans le bras Baclofène, nous avons eu plus de 1 800 effets indésirables (tous confondus, pas forcément graves), et moitié moins, 900, dans le bras placebo. Les. Il y en avait significativement plus d'effets indésirables graves dans le bras Baclofène.

En termes de décès, nous en avons eu 7 dans le bras Baclofène et 3 dans le bras placebo. Aucun de ces décès n'a été attribué au traitement, mais il y en a quand même un petit peu plus dans un endroit que dans l'autre, même si ce n'est pas significatif.

Pour terminer, il s'agit d'un essai « positif », mais l'impression globale est quand même assez mitigée, puisqu'un certain nombre de critères de jugement secondaires ne sont pas en cohérence avec un critère de jugement principal. Je trouve que les résultats sont assez cohérents avec la méta-analyse dont a parlé Denis publié cette année dans *Addictions*.

Les limites principales de ce travail sont les données manquantes, avec énormément d'imputations. Même si cela est en train de devenir un standard, il y a quand même beaucoup de données imputées. Les *reviewing* que nous ont donnés les statisticiens ne leur ont pas posé de problème, mais cette question revient quand même dans les questions des *reviewers*.

Ensuite, il y a le Baclofène en ouvert. Dans l'essai, pour nous, le choix a été un peu compliqué. Il fallait pouvoir absolument proposer autre chose aux gens qui, dans l'essai, considéraient comme un échec le traitement à la dose maximale. Nous ne pouvions pas dire aux gens : « Cela fait trois mois que vous prenez un traitement dans le cadre d'un essai, cela ne marche pas, et on va attendre de voir où vous en serez dans douze mois ». Il nous semblait donc légitime et éthique de proposer une alternative. Nous avons pensé que ce n'était pas nous qui propositions l'alternative, les patients iraient chercher ailleurs. Et dans la mesure où ils avaient une forte demande pour le Baclofène, nous avons préféré leur proposer du Baclofène en ouvert dans le cadre de l'essai. Il faut savoir que cela biaise beaucoup les données sur le critère de jugement principal. Il est très discutable de fixer de façon définitive le fait qu'un patient qui n'est pas un succès après quelques mois et bien sera toujours un échec à douze mois. Il peut se passer beaucoup de choses.

D'un autre côté, toutes les autres analyses, les critères de jugement secondaires, sont faites avec les prises en compte des consommations sous Baclofène. C'est ainsi dans l'analyse : on compare les consommations des gens partis au départ sous placebo et qui ont fini les essais sous Baclofène. On peut comprendre donc que l'on ait du mal à montrer des différences. Mais il y en a assez peu sur les critères de jugement secondaires.

Quel est l'apport de cet essai ?

Je crois que c'est un essai à large échelle. C'est le plus important et le plus long. Il est intéressant en termes de généralisation, puisque vous avez vu qu'on a essayé de le faire dans un contexte très pragmatique en médecine générale. Je sais que beaucoup de personnes dans la salle ont participé à l'essai, et je les remercie. Par rapport au reste de la littérature, l'originalité est qu'il n'y a pas du tout de demande de sevrage, contrairement à la majorité des essais qui demandent d'abord une abstinence et une tentative de maintien.

La dernière chose est la prescription. Il s'agit d'une titration très lente en maintenant, si possible, la tolérance pour atteindre une efficacité qui a plutôt bien fonctionné.

Les autres questionnements sont les suivants :

- Quelle est l'association du Baclofène avec des interventions d'ordre psychosocial ? Il faut savoir qu'en médecine générale peu d'interventions psychosociales ont été associées au Baclofène, alors que nous connaissons son efficacité.
- Devant ces résultats « en demi-teinte », peut-on définir un groupe de patients qui aurait une meilleure tolérance et donc une meilleure balance bénéfices risques ?
- Dans l'arsenal thérapeutique, quelle est la place du Baclofène aujourd'hui ?

Je vous remercie.

Jean-Sébastien CADWALLADER

Merci beaucoup Laurent. Nous allons appeler le Professeur Marc AURIACOMBE pour la dernière intervention.

Marc AURIACOMBE

Merci beaucoup. Merci au CNG de m'avoir invité. Merci particulièrement au Docteur DUPOUY de m'avoir sollicité pour intervenir. On m'a demandé de vous donner de la perspective du spécialiste des addictions, de l'addictologue, par rapport à la prise en charge en spécialité de médecine générale. Il s'agit donc des « Nouvelles connaissances en addictologie, enjeux pour la pratique diagnostique et thérapeutique de demain ».

En sous-titre, il n'est peut-être pas nécessaire d'attendre demain pour mettre en place en pratique des choses établies par ailleurs.

Au cours des trente/quarante dernières années, il y a eu une accumulation de connaissances dans le champ des addictions, qui a amené à réorganiser notre façon de comprendre les choses. Nous sommes partis de la classification internationale des maladies (dixième édition en 1992) et aujourd'hui, nous sommes avec le DSM-5 2013 et la onzième édition de la classification internationale des maladies de l'OM, qui doit sortir avant la fin de l'année ou en 2019.

Durant cette période, au niveau international où des changements importants et une accumulation de connaissances ont eu lieu, dans le contexte français – on l'oublie parfois et il est important de le rappeler – nous avons eu une véritable révolution tranquille, puisque l'on a totalement réorganisé le dispositif de soins des addictions lequel, jusqu'en 2002, était organisé sur la base de concepts toxicologiques, avec les filières centrées sur les propriétés toxiques d'un certain nombre de substances et de comportements.

La loi de 2002 a posé les bases de ce qu'on appelle « l'addictologie » aujourd'hui, en introduisant un intérêt pour un élément transversal commun à tous les patients qui se trouvaient dans ces filières bien distinctes. Et il est très important de bien comprendre que ce concept d'addiction il n'est pas compatible avec l'ancien dispositif, même si, aujourd'hui encore, on en voit des traces archéologiques.

Dans la classification internationale des maladies en 1992, l'OMS écrivait déjà :

- l'addiction n'est pas juste l'usage d'une substance ou la pratique d'un comportement ;
- la rechute est un phénomène volontaire ;
- le sevrage n'est pas le traitement de l'addiction.

Par rapport à la rechute, les autres éléments très importants sont les suivants :

- la rechute n'est pas l'expression de la motivation du patient (comme nous l'avons cru à une époque, où souvent les professionnels prenaient à titre personnel la rechute d'un patient) : ce n'est que l'expression de la maladie dont ils sont victimes ;

- la rechute ne s'évalue pas sur le simple retour à l'usage, sinon nous serions incapables de distinguer un patient guéri, même si cela est rare, d'un patient toujours malade, ce qui poserait un problème ;
- la rechute est caractérisée par la reprise d'un usage qui pose les mêmes problèmes qui ont précédé ce qui a permis à la rechute de s'exprimer, c'est-à-dire une tentative d'arrêt qui n'a pas marché, à savoir, l'expression de la perte de contrôle.

Le sevrage n'est pas important. Pourquoi ?

Même s'il a fallu longtemps pour s'en apercevoir, le sevrage n'est tout simplement pas important, car il ne modifie pas la probabilité de rechute, il n'empêche pas la rechute.

L'addiction se caractérise donc par :

- le phénomène de perte de contrôle, dont l'expression objective est le phénomène de la rechute ;
- le phénomène du craving (élément nouveau depuis une dizaine d'années).

Ces éléments nous ont permis de réorganiser, de donner plus de sens à l'ensemble des manifestations que peut avoir une personne avec une addiction :

- ce qui est central : le phénomène de perte de contrôle, la rechute et le craving ;
- les facteurs causaux ou préexistants, des facteurs de risque ; nous connaissons très peu de choses sur les causes de l'addiction, mais nous avons beaucoup de connaissances sur les facteurs de risque et des facteurs préexistants ; cependant, ces facteurs de risque et ces facteurs préexistants persistent quand l'addiction est là, puisque ce ne sont peut-être pas des causes ;
- la perte de contrôle, laquelle a des conséquences dans d'autres domaines, notamment un excès d'usage dont la conséquence est un excès d'effets toxiques des différentes substances et des différents comportements.

Il est très important quand un patient vient nous voir, de pouvoir faire la part de ces différentes manifestations, car cela permettra de hiérarchiser et de cibler la prise en charge.

Nous sommes dans une session centrée sur l'addiction à l'alcool et l'addictologie, dont l'une des manifestations symptomatiques est un usage problématique, mais il faut garder à l'esprit que les causalités d'usage problématique sont nombreuses et qu'ils ne sont pas exclusivement l'expression de l'addiction. Quand il y a un usage problématique, si tous les médecins généralistes et autres spécialités médicales repèrent et prennent en charge de façon immédiate les conséquences, au bout d'un moment lorsque le phénomène se répète, on cherche des éléments préexistants et causaux sur lesquels on peut agir.

Là, il faut garder en tête qu'il y a quatre facteurs qui contribuent à un usage problématique. D'abord le contexte. Le contexte est toujours présent, puisque dans notre organisation actuelle, et probablement toujours dans notre organisation future, on ne trouve pas d'individus hors contexte.

Il existe également un élément négligé, à savoir, les pathologies avec douleur. En effet, beaucoup de choses qui peuvent donner lieu à des addictions ont des effets apaisants sur la douleur somatique, sur des phénomènes de douleur. Nous pensons tous aux opiacés, mais il y a également l'alcool, le tabac, la pratique du jeu. Tous ces comportements, par des mécanismes différents, ont un impact sur la douleur. Donc, quelqu'un victime de manifestations douloureuses, notamment chroniques, est susceptible de les utiliser dans une démarche autothérapeutique.

L'autre élément contributif sont les troubles psychiatriques qui produisent des manifestations et des symptômes qui peuvent être apaisées par les différentes choses qui peuvent donner lieu à addiction.

La quatrième possibilité est *l'addiction* proprement dite, c'est-à-dire, une situation dans laquelle il y a perte de contrôle de l'usage d'une catégorie d'objets particuliers, qui sont les objets renforçant une source d'agrément, que ces objets s'incorporent (comme les substances) ou qu'ils se pratiquent.

Retour vers le patient. Pendant les manifestations de craving, la plainte des patients d'avoir des envies qui leur posent un problème et qui les dépassent est connue des anciens parmi vous. Ce n'est donc pas quelque chose de nouveau. Ce qui faisait débat était le fait de savoir si c'était « la poule ou l'œuf ». Certains avaient remarqué qu'une fois abstinents, les gens ne se plaignent plus du craving. Certains disaient donc : « Arrêtez et vous n'aurez plus de problèmes ». D'autres disaient : « Non, on se trompe. Le craving est ce qui fait que des gens consomment. Donc, occupons-nous du craving en tant que tel et en conséquence, les gens deviendront abstinents, ou perdront la perte de contrôle et retrouveront un usage normal ».

Aujourd'hui en 2018, et dans quelques semaines en 2019, ce problème est résolu. Nous savons que le craving prédit l'usage et la rechute. Cette découverte est absolument fondamentale qui révolutionne la pratique dans le champ des addictions. On a pu le montrer dans deux dimensions : une temporalité infradienne. En effet, au cours du temps, le fait qu'un individu rapporte du craving indique qu'il a une vulnérabilité à la rechute dans les mois qui viennent. Ces travaux ont une quinzaine d'années et ils ont été confirmés par plusieurs équipes, pour différentes addictions. Mais depuis sept ou huit, des travaux plus nouveaux montrent l'existence d'une temporalité circadienne, c'est-à-dire que le craving varie au cours d'une même journée, varie d'une demi-journée à l'autre, varie d'heure en heure, et cette variation est corrélée à l'usage ultérieur dans les heures qui suivent. Tout de suite, les plus impulsifs et les plus rapides parmi vous anticipent ce que l'on va pouvoir faire pour la prise en charge de l'addiction et anticipent l'autonomie que le patient va pouvoir acquérir pour la prise en charge de ce phénomène pathologique.

Nous avons pu modéliser cet élément avec le fait qu'il existe une relation dose-réponse entre « craving » et « usage » : l'augmentation du craving prédit la probabilité d'usage dans les heures qui suivent, mais la diminution du craving prédit une réduction de la probabilité de l'usage dans les heures qui suivent. Cela indique donc, non pas que le craving prédit l'usage, mais que sa réduction modifie l'évolution de la maladie et en fait donc une cible thérapeutique légitime.

Et si l'on simplifie (pour la pratique clinique, il est important d'avoir des modèles simples que l'on peut conglomérer pour un patient et rendre compte de sa complexité sans se perdre dans des choses où on ne sait plus *qui fait quoi*), nous pouvons avoir un modèle ultra simplifié de l'addiction, avec un signe objectif (les manifestations de rechute) et un symptôme marqueur diagnostique et pronostic, le phénomène du craving.

Quelques éléments sur ce fameux craving.

Lorsque j'emploie le mot craving, j'emploie bien un terme clinique médical français. Ne confondez pas le terme technique médical utilisé en français en addictologie pour désigner le phénomène dont je vais parler et qui est le mot *craving*, avec le mot utilisé par les Anglais pour désigner des phénomènes de la vie quotidienne, et que l'on pourrait traduire par « des envies » intenses irrépressibles de consommer, mais pas toujours intenses ni irrépressibles, mais surtout perçues par l'individu comme étrangère à lui.

Tout de suite, également, les plus rapides parmi vous anticipent et peut-être comprennent le comportement d'un certain nombre de patients, comme beaucoup de personnes qui font cette expérience. C'est une chose de faire une expérience subjective individuelle et c'est une autre chose de pouvoir la communiquer à un tiers. Donc, beaucoup de nos patients ont besoin de mots pour le dire, ont besoin d'outils, d'éléments, pour pouvoir nous rapporter ce phénomène.

Le craving est subtil, car il peut ressembler à beaucoup de choses qu'il n'est pas, et on peut ne pas le voir quand il est là, devant nous. Ce n'est pas le syndrome de sevrage, ce n'est pas l'intoxication, ce n'est pas les dépressions, ce n'est pas l'anxiété, ce n'est pas une activité délirante, ce n'est pas un problème de motivation. La particularité du craving est qu'il s'agit d'une expérience subjective, mais cela est la base de la pratique médicale que faire avec les expériences subjectives des gens que nous rencontrons. C'est le moteur généralement de ce qui les amène. Cela s'exprime comme à ce qui ressemblerait à un désir ou un besoin. C'est focalisé. Nous n'avons pas un craving en général, mais nous avons un craving spécifique pour l'alcool et le tabac, ou un craving pour l'alcool et un pour le tabac, qui évolue de façon différente. Il peut être irrésistible, mais il est surtout fluctuant et versatile. Pour le patient, il est donc très difficile au début de le repérer, puisqu'il est source de souffrance, mais il disparaît. Et donc, en même temps qu'il disparaît, *je l'oublie et je continue à aller de l'avant*. Mais il va revenir. Il a cet aspect égodystonique. Il est perçu comme étranger par les personnes, et il peut s'exprimer par des manifestations physiques ou émotionnelles.

Il est vrai que le craving peut être complexe et difficile à décrire qualitativement, ce qui a été un obstacle pour les recherches formelles sur le craving. Mais, de la même façon que la douleur et ses caractéristiques qualitatives sont complexes à décrire et très variables d'un patient à l'autre, on peut d'une façon simple en mesurer la variation d'intensité, une fois qu'un patient a bien caractérisé ce phénomène du craving. C'est quelque chose que nous faisons tous les jours quand on pilote, quand on monitore la douleur par exemple. Nous pouvons mesurer le craving sur une simple échelle de 0 à 10 avec le patient, et ensuite, le patient peut le faire sans nous. Pour résumer, tout cela a révolutionné la prise en charge thérapeutique qui devient participative, clarifiée et assez simple.

D'abord, il n'y a pas de préalable pour l'accès aux soins autre que celui de lever le doute diagnostic. Aujourd'hui, on ne perd pas son temps à essayer de savoir si le patient souhaite être abstinent ou réduire son usage, ou quelle est sa motivation. Il est là. Nous avons la confirmation du diagnostic, on y va. Ce sont des choses que l'on pourra évaluer secondairement si cela ne marche pas comme prévu.

L'autre élément est que l'on a un objectif clarifié : agir sur le phénomène de la rechute. On s'attend donc à ce que le patient rechute. En revanche, on s'attend à ce que la prise en charge permette l'augmentation de l'intervalle entre deux rechutes et/ou la diminution de l'intensité et de la durée de chaque rechute, l'un ou l'autre étant un élément de succès thérapeutique.

Par rapport à la cible explicite pour atteindre cet objectif : nous connaissons la cible sur laquelle on doit agir, le phénomène du craving. Pour cela, nous devons partager des mots avec le patient et avoir un canal de communication pour y accéder. Par conséquent, *abstinence* ou *réduction de l'usage* deviennent des conséquences de la prise en charge et cela nous remet, en tant que professionnels, à notre place et à notre responsabilité, et permet la déstigmatisation, de protéger le patient et le remettre à sa place.

Ainsi, vous anticipez la conséquence. L'objectif général du traitement d'une personne avec une addiction, c'est éviter la survenue d'un phénomène dont vous savez qu'il va survenir, mais vous ne savez pas quand. Là, certains se disent que cela ressemble à la maladie asthmatique : « Je cherche à éviter que surviennent des crises d'asthme ». Donc, je sais que la personne va faire des crises d'asthme, car elle a une maladie asthmatique, mais je fais une intervention qui réduit la probabilité de la survenue des crises d'asthme. L'implication de cela est que je sais à l'avance que je ne sais pas arrêter les thérapeutiques que je vais mettre en place. Mais ce n'est pas spécifique aux addictions, c'est notre pratique quotidienne pour la majorité des maladies, dont les personnes que nous rencontrons sont affectées (quand il y a maladie).

Finalement, l'addiction est une maladie chronique comme une autre, mais beaucoup plus fréquente, dont le médecin généraliste est naturellement l'expert pour le repérage précoce (puisque'il voit beaucoup de la population) et pour la réponse thérapeutique sans délai. Dès que j'ai pu repérer, je n'attends pas : je prends en charge. Et à terme,

évidemment, le patient doit devenir le manager de sa maladie : c'est ce qui assure le pronostic à long terme.

En conclusion et pour résumer l'addictologie en 2019 en cinq points.

- Ce n'est pas la toxicologie : l'addictologie n'a rien à voir avec les substances.
- C'est une dérégulation du système de contrôle des sources de gratification. Il n'y a pas que les substances.
- Il est vrai que pour 20 à 25 % de la population générale c'est grave. Il y a une surmortalité transversale, toutes addictions, par suicide, plus la surmortalité secondaire toxicologique.
- Le repérage finalement fiable et facile si on sait ce qu'on cherche.
- Les prises en charge que nous avons aujourd'hui sont efficaces si on les utilise là où elles peuvent être utiles.

Questions de la salle

Jean-Sébastien CADWALLADER

Je vous remercie. Nous allons passer au débat. Il nous reste une demi-heure pour pouvoir discuter. Je vous demande de bien lever la main afin que les personnes qui vous donnent le micro vous voient bien, de poser des questions. Bien sûr, si les intervenants veulent intervenir entre eux ou débattre entre eux, vous n'hésitez pas également. C'est un débat.

Philippe BINDER (Poitiers)

Une remarque à Laurent RIGAL et une question. J'ai fait partie de l'étude Bacloville et j'ai organisé la requête en Poitou-Charentes. Moi-même, j'ai inclus cinq patients. Sur ces cinq patients qui ont tous suivi le protocole, à la levée, un patient était placebo, et un avait un résultat absolument extraordinaire. Il avait 15 ans d'alcoolisation à trois litres par jour, et cela a été miraculeux, etc. J'ai accompagné ce patient et l'abstinence a duré trois ans et il est revenu. La personne qui était sous placebo, qui est donc notée comme une réussite, a rechuté extrêmement vite après l'arrêt de la prise en charge.

Je dis cela, car quand le patient est revenu, sur une alcoolisation liée, comme l'a dit Marc AURIACOMBE, à des effets de vie, etc., évidemment, j'ai recommencé le même protocole, trois ans après. C'était très enthousiasmant. Or, il ne remplissait pas le gros cahier, je n'intégrais pas et tout le travail du donnage de boîtes (avec des comprimés blancs qui venaient de ma réserve, qui n'étaient pas à la pharmacie, etc.) qui était différent. Le résultat est que nous sommes montés à 350 milligrammes sans absolument aucun effet sur la même personne, trois ans après. Je suis passé au bout d'un certain temps. Très dépité lui aussi. On a le mefen, on a eu un effet très moyen. Actuellement, il est au valium le week-end uniquement. Je veux dire que cette analyse, cette étude est faite pour des prescriptions ultérieures. Et moi, je m'interroge sur la puissance de la participation à une étude, avec un effet placebo que vous connaissez bien, qui s'est annulé lorsque nous avons recommencé la prescription. Ma question est la suivante : pourquoi la sortie de cet article tarde autant, puisque nous attendons depuis 2013 et que nous allons bientôt être en 2019 ?

Professeur Laurent RIGAL

Je suis d'accord avec vous. L'article tarde à sortir et j'aimerais bien qu'il sorte moi aussi. Il ne sort pas pour plusieurs raisons. Comme je l'ai présenté, c'est un article ni blanc ni noir : ce n'est pas le Baclofène qui va révolutionner complètement la prise en charge des addictions et ce n'est pas non plus le Baclofène qui n'est pas un médicament pour l'addiction. C'est quelque chose qui est plus entre les deux et cela est donc plus compliqué à publier, car les éditeurs sont moins intéressés par ce type d'essais qui est « blanc clair », de mon point de vue.

Deuxièmement, c'est que c'est un essai compliqué. Vous y avez participé. Nous avons eu beaucoup de données à récolter chez les médecins généralistes, nous avons eu beaucoup de données manquantes, nous avons fait un énorme effort pour récupérer un maximum de données manquantes pour en avoir le minimum possible, même si c'est quand même un essai avec beaucoup d'air. Nous avons donc perdu beaucoup de temps comme ça.

En dernier point, nous ne nous sommes pas toujours très bien entendus dans l'équipe. En moyenne, publier un essai correspond à sept à huit ans de travail, délai que nous avons un peu dépassé. Nous avons donc eu des problèmes dans l'équipe, nous ne savons pas bien entendu à un certain moment et nous avons donc pris pas mal de retard. Maintenant, les choses vont mieux et l'article devrait bientôt sortir. De plus, nous n'avons pas fait des choix éditoriaux forcément très pertinents en termes de rapidité, car nous

pensions pouvoir publier dans les grandes revues internationales. Et même si nous avons été *reviewés*, nous n'avons pas du tout été acceptés. Aujourd'hui, il est donc chez un éditeur qui a l'air intéressé par notre travail, qui est un éditeur spécialisé dans le traitement des addictions. Nous espérons que c'est notre dernière étape.

Monsieur GRIMBERT (Bobigny)

Ma question est pour Monsieur POUCHAIN. Je ne comprends pas pourquoi vous nous citez des études sur l'abstinence pour un médicament dont l'AMM est la baisse des consommations.

Denis POUCHAIN

Non, ce n'est pas ce que j'ai fait.

Monsieur GRIMBERT (Bobigny)

Elles étaient toutes basées sur l'abstinence.

Denis POUCHAIN

Non, pas du tout. Je me suis mal fait comprendre. En fait, il y a des essais qui correspondent aux AMM abstinence et des essais qui correspondent aux AMM réduction de la consommation. L'Aotal et le Naltrexone sont des essais d'abstinence et le Nalméfène est un essai de réduction de consommation. L'AMM correspond à ce qui a été démontré dans les études.

Un intervenant

J'ai une question à poser à Monsieur AURIACOMBE qui m'a beaucoup intéressé. Dans votre présentation, vous avez montré que le craving réduisait le risque de rechute. Ma question est la suivante : existe-t-il des essais randomisés qui montrent cela, c'est-à-dire des essais dont le critère principal est la réduction du craving, et qui débouchent sur une réduction du taux de rechute ?

Marc AURIACOMBE

Oui, cela est en train de se développer, ou d'anciens essais sont en train d'être réanalysés en fonction de cet élément. Le problème est qu'en ne prenant que la consommation, on ne donne pas les moyens de distinguer entre un retour à un usage normal (peu importe qu'il soit peu probable, dans l'absolu, il ne peut pas ne pas exister) et l'expression toujours de l'addiction.

Un intervenant

Dans ce cas-là, si vous dites que d'anciens essais vont être réanalysés avec cette vision-là, de votre point de vue, quel va être le niveau de preuve de ces résultats ?

Marc AURIACOMBE

C'est un peu blanc/blanc, blanc/gris. Ensuite, il s'agit de faire des essais prospectifs. On ne peut pas juste regarder un essai clinique sur une intervention. Il a un mérite en soi et il doit être regardé en soi. Mais ensuite, il est important de regarder par ailleurs : quel rationnel y a-t-il pour penser que cette intervention est susceptible de faire quelque chose ou pas ? Parfois, certains essais qui se font un peu au culot dans des usines à essai et on "screene", on teste plein de médicaments. Nous l'avons fait dans le champ des addictions, car il y a beaucoup de besoins et donc, nous testons tout un tas de trucs sans trop réfléchir. Mais parfois, il y a des éléments pour lesquels il y a un rationnel et le Baclofène en fait partie. Compte tenu de son mécanisme d'action, compte tenu de *qui fait ça*, telle caractéristique. Il existe des raisons théoriques permettant de penser qu'il devrait y avoir un impact. Quand un essai est négatif, est-ce l'intervention en soi (l'agent actif Baclofène qui, malgré les éléments théoriques, n'est pas opérationnel) ou est-ce l'essai qui n'a pas

été construit pour mettre en évidence ce qu'il fait ? À l'époque, on essayait les antibiotiques sans avoir la notion que tous les antibiotiques n'agissent pas sur toutes les maladies infectieuses. Mais à partir du moment où l'on a cette notion qu'il faut apparier, tout à coup, cela change l'évaluation des éléments. Pour le moment, le craving étant un peu considéré comme un élément annexe, il s'agit donc de construire des essais. Ce n'est pas juste une mesure *d'outcome*, mais une interrogation sur ce qu'il faut faire pour que l'intervention agisse sur ce phénomène.

Jean-Sébastien CADWALLADER

Nous allons reprendre les questions dans la salle. Je vous demande de faire des réponses plus courtes, même si elles restent pertinentes.

Rémy BOUSSAGEON (Lyon, membre du Conseil Scientifique du CNGE)

Je tiens d'abord à féliciter toutes les équipes de Bacloville, car cet essai clinique randomisé en soins primaires est un bel exemple de travail collaboratif. Bravo pour avoir mené cet essai. Avant ma question, je vais vous lire la conclusion du Conseil Scientifique temporaire de l'ANSM :

« En conclusion et en l'état des données évaluées par le CST, l'efficacité du Baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool, tel que présenté dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante. Ceci ajouté à un risque potentiel accru de développer des effets indésirables graves, etc., en particulier des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfices risques de l'utilisation du Baclofène dans le traitement de patients alcoolodépendants est négatif. »

Comment, tous les quatre, expliquez-vous aujourd'hui, malgré une conclusion qui sans appel dit que le rapport bénéfices risques est défavorable, comment la transparence a pu accorder l'autorisation de mise sur le marché de ce produit toxique ? Il en va de la crédibilité de l'AMM, de la transparence et des agences de régulation. Merci beaucoup.

Une intervenante

Si je peux apporter une modulation à ton intervention, c'est un avis au temps T, avec les essais que nous avons au temps T. Tout à l'heure, il y a eu une remarque sur les critères qui étaient présentés sur l'abstinence, mais auparavant, on prônait l'abstinence et les essais étaient forcément sur l'abstinence. Maintenant, cela évolue et l'on est plus sur la réduction des consommations. Finalement, il y a beaucoup moins d'essais sur la réduction de consommation. Cette évaluation est donc à ce T, ce qui ne veut pas dire que cela peut ne pas évoluer dans le futur, avec d'autres essais sur la réduction de consommation. Je crois qu'il faut moduler un peu là-dessus.

De plus, je pense par rapport aux autorités de santé, en effet, à l'ANSM, concernant les débats que j'avais pu apercevoir en étant *invitée extérieur*, il s'agissait vraiment des essais au départ et tout le raisonnement au départ était vraiment sur des données de sécurité. Ils ont donc pris leur décision sur des données de sécurité. Y a-t-il plus d'effets indésirables ou pas ? Cela mettait-il les gens en danger ?

Ensuite, forcément, nous nous sommes retrouvés dans une RTU et dans des choses où, de toute façon, il était compliqué de faire marche arrière. Peut-être qu'en effet, l'agence aurait pu attendre plus. Mais en tout cas, je pense que la décision initiale a été davantage sur la sécurité sans analyser l'efficacité, et que cela nous a mis dans la situation dans laquelle nous sommes, et qui est favorable aux patients qui prennent du Baclofène. Car finalement, nous ne savons pas trop où nous allons, et peut-être aurait-il mieux valu attendre plus de données d'efficacité pour autoriser ce médicament dans des conditions plus favorables.

Un intervenant

Rémy, je vais essayer de t'éclairer. En fait, il y a eu trois strates dans la décision. La première strate, c'est celle que tu viens de citer, qui était un Comité scientifique spécialisé

temporaire, composé de cinq personnes très compétentes dans l'évaluation du bénéfice/risque, dont une Italienne et un Autrichien. Mais derrière, dans la procédure de l'AMM par l'ANSM, il y avait ce que l'on appelle un comité ad hoc, lequel regroupait les gens de l'ANSM, les représentants des patients et des médecins et un membre du CSCT, qui est Marc BARDOU de Dijon.

Cette discussion a eu lieu entre l'ensemble de ces personnes et l'ANSM a considéré que compte tenu de l'importance du problème en termes de santé publique, compte tenu du besoin très peu ou très mal couvert d'un point de vue thérapeutique, l'ANSM a décidé de prendre ce risque. Mais, si tu lis bien l'AMM aujourd'hui, elle a pris ce risque dans un cas très précis qui est : pas plus de 80 milligrammes en 2^e ligne après échec des autres produits, avec une surveillance très rapprochée. Le but de tout cela est d'essayer de voir si, par rapport à la cohorte qui a un peu perturbé toute cette histoire-là et par rapport aux effets indésirables, l'on pouvait effectivement s'interroger sur le bénéfice et le risque. C'est-à-dire, quand Laurent dit *c'est NNT à 5 en termes de réduction de consommation et c'est un NH à 6 en termes d'effets indésirables graves*, on peut effectivement s'interroger sur la balance bénéfices risques. Mais une fois que nous avons cela, il est de la mission des autorités de santé de prendre un risque ou non. Et d'après ce que j'ai compris, elle a pris un risque avec un encadrement de la prescription à 80 milligrammes ou plus, mais on ne décide pas tout seul, etc., pour éviter au maximum ce que laisse supposer l'étude de cohorte (qui n'est pas une étude de cohorte totalement convaincante). Mais il y a quand même un signal.

Vincent MIRAMONT (Paris)

Merci de l'évolution de la conversation, jusqu'à Monsieur AURIACOMBE qui a voulu prendre un peu de distance par rapport au match, sans refaire le match tout le temps (car cela fait cinq ans que l'on fait un match). L'idée porte autour du craving et de la question pulsionnelle. Car, je trouve que la définition du *craving* est très proche de définition de la *pulsion*. J'aimerais donc savoir si vous avez pris des modèles pulsionnels autour de FÉRENCZI ou FREUD, afin d'analyser la question de ces mouvements pulsionnels chez l'individu (qui peuvent se décaler aussi bien sur un médicament que sur le médecin ou sur autre chose) et si des études sont en cours autour de sexualité, pulsion et alcool. Merci.

Marc AURIACOMBE

Je réfléchis. Autrefois, j'étais psychiatre, aujourd'hui, je suis addictologue. Il faut donc que j'essaie de me souvenir, mais je ne sais pas.

Vincent MIRAMONT (Paris)

Je vais être très simple. La question que vous décrivez du craving, c'est la question de la pulsion, comme le décrivait FREUD il y a 100 ans, la question de que fait-on avec la pulsion. Il s'agit donc de l'évolution de cette pensée autour de comment on gère cette pulsion, et vous évoquez des recherches autour du craving. C'était plus avancé dans cette réflexion-là, plutôt que de refaire le match pendant cinq ans autour du Baclofène/pas Baclofène. Nous avons des patients qui viennent, qui ont du Baclofène, tandis que d'autres n'en ont pas. Nous faisons un débat tranché, binaire, le Baclofène est-il bien ou pas, ce que l'on ne fait pas sur les antidépresseurs. Nous savons très bien que cela ne marche parfois, que cela ne marche parfois pas, et qu'il faut parfois utiliser d'autres choses. Mais sur le craving particulièrement, et donc, sur la question de la pulsion, y a-t-il des études ou cela vous a-t-il donné envie de réfléchir sur les modèles de type de FÉRENCZI sur l'addiction, par exemple ?

Marc AURIACOMBE

Ce n'est pas dans mon champ de compétence. Je ne sais pas. Je suis désolé. Mais d'autres personnes dans la salle peuvent peut-être. Je ne sais pas. Le phénomène que FREUD a décrit et a appelé *pulsions*, cela correspond-il à ce que l'on décrit et que l'on

appelle *craving* aujourd'hui dans le contexte que j'ai décrit ? Cela demande à être regardé. Je ne sais pas. Il faudrait aller relire, revérifier. Je ne l'ai pas fait, donc je ne peux pas.

Vincent MIRAMONT (Paris)

En clinique quotidienne, l'alcool et la sexualité ont des liens très intéressants, en particulier autour du psycho traumatisme, autour de l'oralité ou de la sexualité. Et là, on n'en parle pas du tout. Il s'agit de cette question pulsionnelle, qu'elle soit orale ou sexuelle, et dans l'addiction, il y a la question de la pulsion, comme dans le craving. Mes questions tournaient donc autour du médecin généraliste, qui est aussi dans cet intermédiaire entre le modèle biomédical et le modèle plus psychanalytique, qui est de l'histoire du patient et de toute cette histoire pulsionnelle. Cela me semblait manquant dans ce dont nous parlions.

Henri PARTOUCHE

Il me semble difficile de faire un pont entre le champ psychanalytique, je suis d'accord avec toi, et les sciences psychocomportementales mesurables. C'est très difficile. Je reviens à l'essai Bacloville et à la quantité d'effet placebo, les pourcentages des patients sont de 30 % dans le groupe placebo (pour l'essai Bacloville) versus 10 % dans la méta-analyse de Liverpool. C'est beaucoup plus. Ma question s'adresse à Laurent. Je sais que c'est déjà écrit et envoyé à la revue, mais dans la discussion de l'article, on parle du *biais de médiatisation*. Car, dans l'effet placebo, il y a aussi eu le fait que France Inter n'a pas arrêté de parler de Baclofène pendant plusieurs années.

Laurent RIGAL

Non, les *reviewers* ne se sont jamais intéressés à cette question. D'autres choses les intéressaient davantage, ce que j'ai essayé de présenter. Mais non, ils ne sont pas tellement intéressés à l'effet placebo. C'est vrai qu'il est très important, mais il est toujours très important dans les essais sur l'alcool. Nous savons qu'il y aura une grosse diminution de consommation à partir du moment où les gens rentrent dans les essais. Donc, nous nous y attendons et c'est pour cela qu'il faut faire des essais contrôlés. Car sinon, si on met juste du Baclofène... c'est le problème des études d'observation et la force des essais d'intervention.

Un intervenant

Je vous rappelle : une remarque et une question rapide. Merci.

Christophe BERKHOUT (Lille)

Je ne suis pas dans Bacloville, mais en revanche, je suis dans Baclophone. J'ai travaillé avec Benjamin ROLLAND (addictologue) et Sophie GAUTIER (pharmacologue) dans l'étude Baclophone où les patients qui étaient mis sous Baclofène avaient un coup de téléphone du service de pharmacovigilance mensuel pour savoir s'ils continuaient à prendre le Baclofène et s'ils avaient des effets indésirables. Cela a donc été une étude de pharmacovigilance proactive. Il y a quand même eu énormément d'effets indésirables extrêmement importants et paradoxalement, le fait de recueillir les effets indésirables a amené bien entendu certains patients qui ont diminué leur consommation, etc., mais surtout, énormément de patients qui ont abandonné le traitement, parce que les patients eux-mêmes ont évalué que leur rapport bénéfices effets indésirables était insuffisant. Ce n'est pas encore publié.

Un intervenant

Je suis tout à fait d'accord avec ça. Nous avons également fait une étude sur les effets indésirables, et effectivement, selon mon expérience, certains patients décident eux-mêmes d'arrêter l'essai, car ils trop exposés à des effets indésirables et à des perturbations qui ne leur permettent pas de poursuivre l'essai ou le traitement. En

revanche, l'une des limites importantes des essais est que si nous essayons d'approcher l'efficacité, nous approchons assez mal les effets indésirables, car nous n'avons pas un suivi très prolongé et peu de patients. C'est l'intérêt des études pharmaco-épidémiologiques. Il est vrai que celle de la CNAM a certaines limites, mais le Baclofène a certainement un grand intérêt à ce niveau-là.

Philippe BINDER (Poitiers)

Pour Marc AURIACOMBE. Nous avons remarqué que les rechutes sont liées à deux facteurs indépendants : la gestion du stress par débordement et le conditionnement opérant. Est-ce que le craving a un lien ? Le craving a-t-il un lien, de près ou de loin, avec le conditionnement ou le stress ?

Marc AURIACOMBE

Réponse courte. Sans doute. Peut-être de façon individuelle.

Une intervenante

J'ai également participé à l'étude Bacloville, mais je me pose de nombreuses questions par rapport à l'étude CNAM qui a comparé le Baclofène à aux autres médicaments. Ils n'ont pas comparé le Baclofène à la consommation d'alcool pour la mortalité. N'y avait-il pas un biais ? Les consommateurs de Baclofène à haute dose n'étaient-ils pas beaucoup plus malades que les autres, parce qu'ils voulaient absolument s'en sortir ? Cela a-t-il été pris comme critère ?

Un intervenant

La réponse est « non », car en fait, c'est une étude de cohorte rétrospective. Donc, lorsque l'on fait une étude existe, on se débrouille avec les données disponibles. On ne les prévoit pas et ce que l'on recueille est ce qu'il y a dans la base. Et puisque l'on compare deux groupes, cela nécessite ensuite de faire des analyses ajustées sur les différences entre les groupes. Or ici, dans cette cohorte particulièrement, nous n'avions pas toutes les données permettant de faire un ajustement biostatistique. Par exemple, nous n'avions pas la consommation d'alcool des gens sous Baclofène versus la consommation d'alcool des patients qui prenaient un produit avec une AMM. On n'avait pas précisément les posologies. Ils ont renouvelé leur prescription ou leur délivrance dans une pharmacie. C'est en cela que cette étude de cohorte est juste un signal de pharmacovigilance, mais d'un point de vue de la qualité de la preuve, les ajustements ne sont pas suffisants pour emporter la conviction. Cela permet donc juste d'avoir un signal, et l'ANSM a utilisé ce signal pour remettre la dose maximale de la recommandation temporaire d'utilisation à 80 milligrammes, ce qui paraissait la posologie la moins dangereuse par rapport aux posologies de Baclofène beaucoup plus élevées, en fonction de cela et de la littérature. Je n'ai pas répondu à la question.

Une intervenante

Oui, mais je crois que c'est très compliqué. Car on peut aussi mourir d'un état de mal épileptique, parce qu'on a un problème d'alcool et non forcément parce qu'on a pris du Baclofène.

Un intervenant

Absolument. C'est la raison pour laquelle je dis que la force de la preuve est à un niveau de cohorte. C'est un niveau de preuve 3.

Une intervenante

Par ailleurs, il est dommage d'empêcher des patients de prendre du Baclofène à plus de 80 milligrammes alors qu'ils sont très bien équilibrés avec 120 ou 150, sans aucun effet secondaire, et qu'ils risquent de chuter en redescendant à 80 milligrammes

Un intervenant

C'est la décision de l'ANSM.

Jean-Sébastien CADWALLADER

Nous allons prendre une dernière question, si vous en avez encore. Bien, merci beaucoup. Nous pouvons applaudir les intervenants. C'est l'heure du dernier verre de l'après-midi. Bonne journée à tous.