

Utilisation en France du baclofène dans l'alcoolodépendance de 2007 à 2013 : étude à partir du SNIIRAM et du PMSI

Christophe Chaignot¹, Alain Weill¹, Philippe Ricordeau¹ et François Alla²

1 Département Études de Santé Publique, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France

2 Direction Générale, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France

Texte reçu le 29 septembre 2014 ; accepté le 10 mars 2015

Mots clés :
baclofène ;
alcoolisme ;
étude de cohorte

Résumé – Objectif. Quantifier et décrire pour la période 2007-2013 la population débutant en France un traitement de baclofène pour alcoolodépendance. **Méthodes.** Utilisation du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour identifier la population débutant un traitement de baclofène, déterminer par algorithme le motif de prescription, définir les caractéristiques des patients et de leur traitement. **Résultats.** Environ 200 000 personnes ont débuté un traitement de baclofène entre 2007 et 2013, dont 52,0 % pour alcoolodépendance. En 2013, ces personnes étaient majoritairement des hommes (62,3 %), avaient en moyenne 50,1 ans, 58,9 % avaient eu un primoprescripteur généraliste, 48,8 % étaient encore sous traitement 6 mois après leur instauration et parmi eux la moitié consommaient quotidiennement au moins 57,0 mg de baclofène. **Conclusion.** L'utilisation du baclofène pour une alcoolodépendance a fortement augmenté depuis 2008, avec en 2013 plus de 34 000 nouveaux utilisateurs et plus de 9 000 primoprescripteurs généralistes.

Keywords:
baclofen;
alcoholism;
cohort studies

Abstract – Use in France of Baclofen for Alcohol Dependence from 2007 to 2013: Cohort Study Based on the Databases SNIIRAM and PMSI. Aim. To quantify and describe the population starting treatment with baclofen for alcohol dependence during the period 2007-2013 in France. **Methods.** The French national health insurance (*système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie* [SNIIRAM]) and French hospital discharge (*programme de médicalisation des systèmes d'information* [PMSI]) databases were used to identify the population starting treatment with baclofen, determine the algorithm of baclofen use, define patient characteristics and their treatment. **Results.** About 200 000 subjects initiated baclofen therapy between 2007 and 2013, for alcohol dependence in 52.0% of cases. In 2013, this population was predominantly male (62.3%), with a mean age of 50.1 years, the first prescriber was a general practitioner in 58.9% of cases, they continued their treatment 6 months after their initiation in 48.8% of cases and one half of these subjects consumed at least 57.0 mg of baclofen daily. **Conclusions.** The use of baclofen for alcohol dependence increased considerably since 2008, with more than 34,000 new users and more than 9,000 general practitioners as first prescribers in 2013.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Le baclofène est un médicament myorelaxant, utilisé en France depuis 1974 dans le traitement des contractures musculaires involontaires d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques, telles que la sclérose en plaques ou certaines maladies de la moelle épinière.

Au début des années 2000, le baclofène a été testé dans la réduction de l'alcoolodépendance, d'abord chez l'animal,^[1,2] puis chez l'homme dans un essai clinique randomisé de 4 semaines avec 30 mg par jour.^[3] En 2005, le Dr Olivier Ameisen a publié un article scientifique^[4] faisant état de l'efficacité d'une autoprescription de baclofène à haute dose (jusqu'à 270 mg par jour) dans la suppression prolongée de sa dépendance à l'alcool. Mais c'est en 2008, avec la

publication de son livre « Le dernier verre », [5,6] que l'utilisation du baclofène pour l'alcoolodépendance a été médiatisée. Depuis, quatre autres essais cliniques randomisés ont été réalisés [7-10] avec trois études positives [7,8,10] conduites sur 175 patients au total avec des doses de 30 ou 60 mg par jour et une étude négative. [9] Deux études non comparatives menées en ouvert à des doses élevées [11,12] suggéraient une efficacité du baclofène sur la réduction de la consommation d'alcool et sur l'envie impérieuse de boire de l'alcool (le *craving*). A la fin 2013, deux essais cliniques randomisés étaient en cours en France : étude Alpadir (posologie cible 180 mg par jour) [13] et étude Bacloville (posologie jusqu'à 300 mg par jour). [14] Plusieurs autres essais étaient en cours aux Pays-Bas, en Allemagne, en Israël et aux Etats-Unis. [15] Une méta-analyse reprenant l'ensemble des essais cliniques randomisés évaluant l'effet du baclofène sur le maintien de l'abstinence et sur la réduction du *craving* montrait un faible niveau de preuve de l'efficacité du baclofène lorsqu'il était utilisé à faible dose pendant une durée de 4 à 12 semaines. [16]

Entre août 2009 et mars 2014, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), a communiqué auprès du « grand public » sur l'utilisation du baclofène pour la dépendance à l'alcool : d'abord du point de vue de la sécurité et de ses possibles effets indésirables, pour finalement officialiser en mars 2014 l'utilisation du baclofène pour le traitement de l'alcoolodépendance par la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). [17]

Avec près de 50 000 décès attribuables à l'alcool chaque année en France, [18] les dommages sur la santé sont considérables. En parallèle, le coût social et médical est très important. [19,20] Les traitements pharmacologiques acamprosate et naltrexone disponibles sur le marché sont d'efficacité modeste mais démontrée avec respectivement 27 et 53 essais randomisés analysés par la revue et la méta-analyse de Jonas. [21] Le disulfiram, médicament ancien, a une efficacité très limitée avec un faible niveau de preuve. [21,22] Enfin, pour le nalméfène, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013, le recul est insuffisant pour conclure à son efficacité en vie réelle. De plus, seuls trois essais cliniques randomisés, portant sur un critère de jugement discutable, ont été publiés. [23-26]

Dans le contexte de l'alcoolodépendance, problème majeur de santé publique, avec des traitements d'efficacité modeste pour les personnes concernées, l'utilisation du baclofène, parfois présenté comme « miraculeux », a suscité un véritable espoir. Pour autant, son efficacité n'est pas démontrée à ce jour au regard des critères scientifiques habituels d'évaluation d'un médicament dans une nouvelle indication.

L'objectif de cette étude était, à partir des bases de données médico-administratives, de décrire l'évolution de l'utilisation du baclofène entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 dans l'alcoolodépendance. Il s'agissait de quantifier le nombre de personnes débutant un traitement dans cette indication, de décrire leurs

caractéristiques sociodémographiques, médicales et leurs habitudes de consommation, et de caractériser leur primoprescripteur selon leur spécialité.

2. Méthodes

2.1. Sélection des consommateurs de baclofène à partir des bases de données médico-administratives

Le système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) contient des données exhaustives, individualisées et anonymes sur tous les remboursements de dépense de santé [27,28] et les affections de longue durée (ALD). [29] Les personnes débutant un traitement de baclofène ont été sélectionnées à partir du SNIIRAM. Elles répondaient aux quatre conditions suivantes : 1) avoir un premier remboursement de baclofène entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 ; 2) avoir au moins un deuxième remboursement de baclofène dans les 180 jours suivant le premier ; 3) n'avoir aucun remboursement de baclofène durant l'année précédant le premier remboursement ; 4) être affilié au régime général hors étudiants et fonctionnaires (soit 77 % de la population française).

Le choix d'une période de 180 jours entre deux remboursements était destiné à minimiser une éventuelle sous-estimation du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène dans le cas où certaines personnes se feraient rembourser de façon discontinue en raison du caractère « hors AMM » des prescriptions.

2.2. Détermination de l'indication de prescription du baclofène

Le motif de prescription du baclofène a été déterminé par algorithme à partir des informations médicales provenant des données du SNIIRAM et du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, y compris les codes de diagnostic de la classification internationale des maladies 10^e révision (CIM-10). [30] Ces deux bases de données médico-administratives ont été chaînées entre elles par un identifiant anonyme patient.

Le motif a été défini en étudiant successivement, et ce de façon hiérarchique, quatre critères (le premier critère validé déterminait le motif de prescription du baclofène) :

1. Critère classant les patients dans le groupe « neurologie ». Existence d'une affection neurologique :
 - au moins une hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013 pour une affection neurologique dont le diagnostic principal, relié ou associé codé en CIM-10 était : C70, C71, C793, C794, D32, D33, D42, D43, G04, G05, G06, G09, G12, G13, G24,

G25, G26, G31, G32, G35, G36, G37, G46, G80, G81, G82, G83, G91, G93 ou G95 ;

– ou une ALD pour un même motif (même diagnostics sauf C793 et C794 car le codage des ALD est limité à trois caractères dans la CIM-10) quelle que soit la date de début ou de fin de l'ALD.

2. Critère classant les patients dans le groupe « alcoolodépendance ». Existence d'un diagnostic en lien avec la consommation d'alcool :

– au moins une hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013 dont le diagnostic principal, relié ou associé codé en CIM-10 était : E244, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, R780, T51, X45, X65, Y15, Y90, Y91, Y573, Z502, Z714 ou Z721 ;

– ou une ALD pour un motif F10 ou K70 quelle que soit la date de début ou de fin de l'ALD.

3. Critère classant les patients dans le groupe « neurologie ». Fauteuil roulant ou dispositif lié :

– au moins un remboursement d'un fauteuil roulant, manuel ou électrique, ou d'un autre dispositif lié (pièce de fauteuil roulant, entretien, etc.) entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013.

4. Critère classant les patients dans le groupe « alcoolodépendance ». Consommation d'un médicament spécifique utilisé dans l'alcoolodépendance, prise en charge psychiatrique, dosage gamma GT :

– au moins un remboursement d'un médicament spécifique de l'alcool (acamprosate, disulfirame ou naltrexone) entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013 ;

– ou au moins une prise en charge dans un établissement psychiatrique entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013 ;

– ou au moins deux dosages des gamma GT entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013.

Si aucun des quatre critères n'était présent, le motif de prescription était considéré comme indéterminé.

Une analyse de sensibilité a été effectuée sur cet algorithme de sélection du motif de prescription en supprimant le critère des gamma GT.

2.3. Caractéristiques des patients et primoprescripteurs de baclofène

Outre ces critères de détermination du motif de prescription, les informations suivantes ont été utilisées pour caractériser les personnes consommant du baclofène : l'âge, le genre, les ALD toutes causes, la couverture mutuelle universelle complémentaire (CMU-C),^[31] la consultation d'un psychiatre libéral ou d'un neurologue libéral, la spécialité du primoprescripteur, la consommation quotidienne moyenne de baclofène et la durée de traitement.

La consommation quotidienne moyenne de baclofène a été calculée pour les trois périodes suivantes : 1^{er} au 90^e jour, 91^e au 180^e

jour et 181^e au 270^e jour, après le début du traitement. Pour chaque période, les personnes ayant eu deux prescriptions ou plus de baclofène contribuaient au calcul de la consommation quotidienne moyenne. Cette consommation quotidienne correspondait à la quantité (en mg) de baclofène prescrite et remboursée pour une période donnée, à l'exception de la dernière prescription, divisée par la durée en jours entre la première et la dernière prescription au cours de cette période.

Dans cette étude, les résultats présentés concernant la France entière tous régimes d'Assurance maladie ont été extrapolés en multipliant par la fraction inverse du poids de la population au régime général dans la population résidant en France.

Le taux d'incidence annuelle a été calculé comme le nombre d'instauration de traitement France entière rapporté à l'ensemble de la population française pour une année donnée.

Les résultats sont présentés en effectif et pourcentage pour les variables discrètes et par la moyenne, l'écart-type et les percentiles pour les variables continues.

2.4. Aspects technique et réglementaire de l'étude

L'utilisation du SNIIRAM et du PMSI a fait l'objet d'un avis favorable de la commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour la réalisation de cette étude de cohorte utilisant des données de janvier 2006 à septembre 2014 (Décision DE-2011-078).

L'ensemble des analyses a été réalisé à partir du logiciel SAS Enterprise guide[®], version 4.3. (SAS, Cary, USA)

3. Résultats

3.1. Evolution du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène selon le motif de prescription

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013, 157 230 personnes affiliées au régime général ont débuté un traitement de baclofène (soit environ 204 000 personnes France entière). Parmi elles, 37,6 % ont été classées dans le groupe « affection neurologique », 52,0 % dans le groupe « alcoolodépendance » et 10,4 % dans le groupe « indéterminé » (figure 1).

Le nombre de personnes débutant un traitement de baclofène pour une affection neurologique est resté stable entre 2007 et 2013 : 2 110 personnes en moyenne chaque trimestre pour un taux d'incidence annuelle moyen de 17,7/100 000 personnes-années. Au contraire, le nombre de personnes ayant débuté un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance a fortement évolué : 529 personnes en moyenne chaque trimestre de 2007 pour un taux d'incidence annuelle cette année de 4,2/100 000 personnes-années,

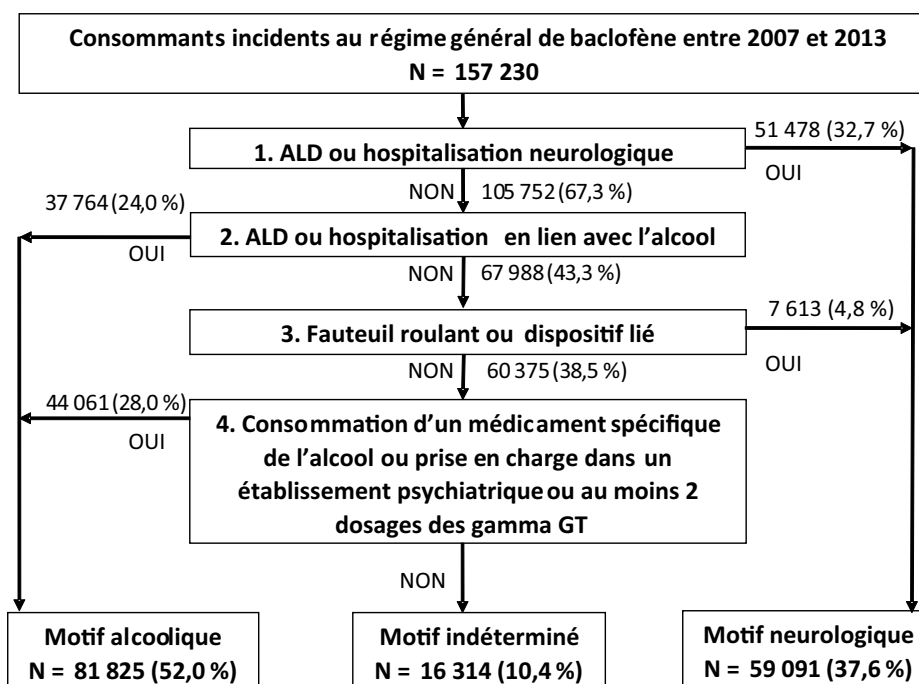


Fig. 1. Algorithme de sélection du motif de prescription du baclofène chez les patients ayant débuté un traitement de baclofène entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013.

ALD : affection de longue durée.

et jusqu'à 8 037 personnes au 3^e trimestre 2013 pour un taux d'incidence annuelle en 2013 de 51,8/100 000 personnes-années (figure 2).

3.2. Caractéristiques sociodémographiques et médicales des personnes débutant un traitement de baclofène

Entre 2007 et 2013 l'âge moyen des personnes ayant débuté un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance a diminué de 56,1 à 50,1 ans, la proportion de femmes est passée de 51,4 % à 37,7 % et les bénéficiaires de la CMU-C de 12,8 % à 21,6 %. Leurs caractéristiques médicales ont également évolué avec une augmentation progressive de 37,8 % en 2008 à 61,8 % en 2012 des personnes ayant eu un autre traitement pharmacologique spécifique de l'alcool, de 23,3 % en 2008 à 32,5 % en 2012 des personnes prises en charge dans un établissement psychiatrique, de 34,9 % en 2008 à 50,2 % en 2012 des personnes ayant une ALD ou ayant été hospitalisées pour une pathologie liée à l'alcool (tableau I).

Les caractéristiques d'âge et de sexe des personnes débutant un traitement de baclofène pour une affection neurologique sont restées plus stables : âge moyen de 54,1 ans avec 48,1 % de femmes.

Les affections neurologiques les plus fréquentes associées à l'instauration d'un traitement de baclofène entre 2007 et 2013

étaient l'hémiplégie (environ 17 000 personnes France entière), la paraplégie et la tétraplégie (environ 13 000 personnes France entière) et la sclérose en plaques (environ 10 000 personnes France entière).

3.3. Consommation quotidienne de baclofène et durée de traitement

Chez les personnes débutant un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance, la médiane de la consommation quotidienne durant les 90 premiers jours de traitement a augmenté entre 2007 et 2013 de 21,4 mg à 35,4 mg. La proportion de personnes ayant débuté un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance et le poursuivant au-delà du 6^e mois a augmenté entre 2007 et 2013 de 34,0 % à 48,8 %. Parmi ces personnes, la médiane de la consommation quotidienne a augmenté de 23,3 mg en 2007 à 57,0 mg en 2013. Chez les 10 % de personnes consommant le plus de baclofène, l'augmentation de la posologie était encore plus marquée, notamment au-delà du 6^e mois de traitement, avec une posologie dépassant 50,0 mg par jour en 2007 et 145,7 mg en 2013 (tableau II).

Concernant les personnes prenant du baclofène pour une affection neurologique, les médianes des quantités quotidiennes

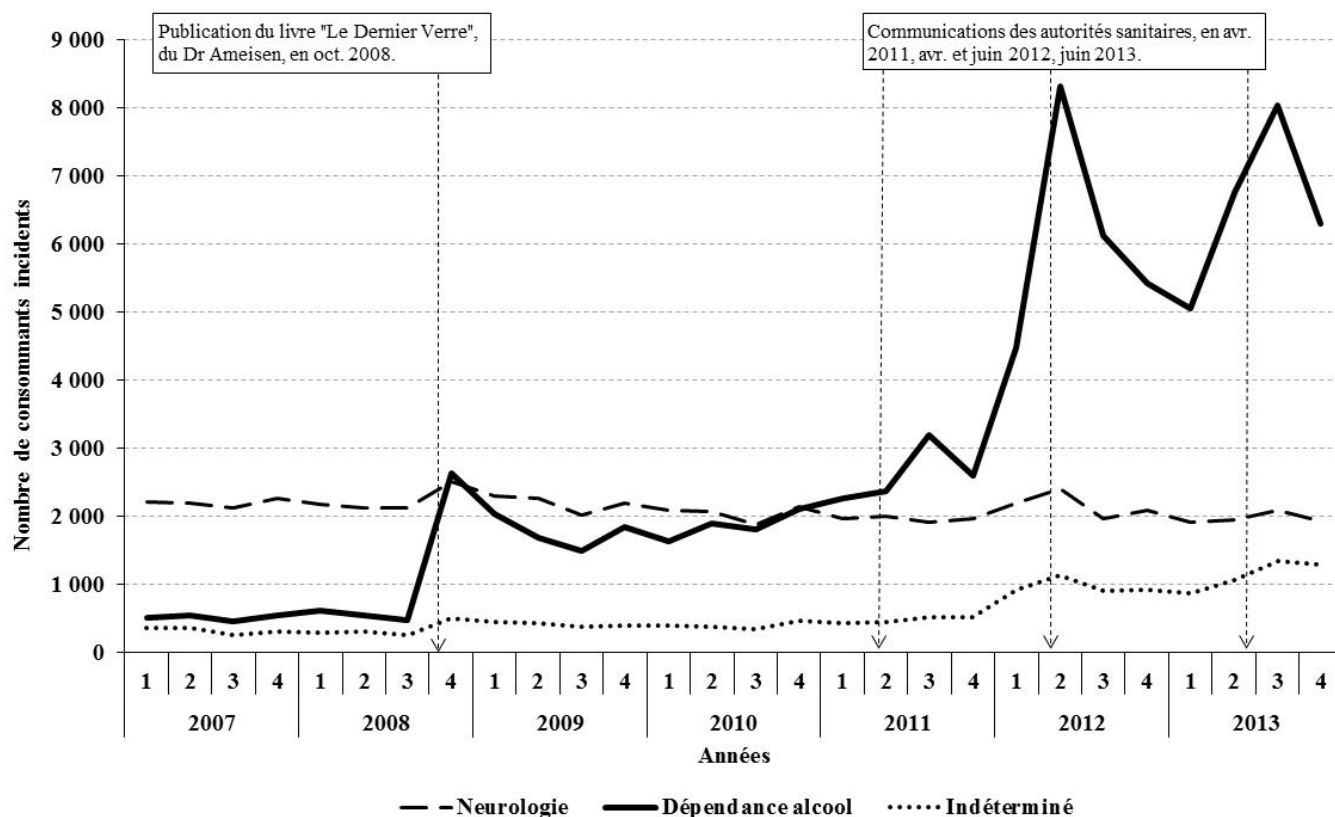


Fig. 2. Évolution du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de consommation, par trimestre.

consommées sont restées stables au cours des années : moins de 25 mg durant les 90 premiers jours de traitement et un peu plus de 30 mg après le 3^e mois de traitement (tableau II).

3.4. Spécialités des médecins primoprescripteurs de baclofène

Entre 2007 et 2013, 59,0 % des traitements de baclofène pour une alcoolodépendance ont été instaurés par un généraliste, 23,7% par un médecin hospitalier salarié et 10,5% par un psychiatre libéral. Durant l'année 2013 près de 9 000 médecins généralistes et 1 000 psychiatres libéraux ont instauré au moins une fois du baclofène dans un contexte d'alcoolodépendance (tableau III).

3.5. Analyse de sensibilité sur l'algorithme de détermination du motif de prescription du baclofène

L'analyse des données a été refaite en supprimant le critère « deux dosages de gamma GT » qui intervient à la quatrième étape

de l'algorithme. La courbe des incidences trimestrielles du groupe « indéterminé » présentait des pics similaires à ceux de la courbe du groupe « alcoolodépendance ». Ces résultats nous ont conduits à conserver ce critère de sélection pour identifier les traitements prescrits dans un contexte de sevrage alcoolique (figure 3).

4. Discussion

Depuis la publication en 2008 du livre « Le dernier verre »^[5] du docteur Olivier Ameisen, l'utilisation du baclofène pour l'alcoolodépendance a été médiatisée. Le nombre de personnes ayant débuté un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance a fortement augmenté en 2008 puis en 2012 et 2013 pour dépasser 100 000 instaurations de traitement France entière sur l'ensemble de la période. La part des primoprescriptions par des généralistes a été prépondérante et près de 9 000 généralistes ont instauré en 2013 au moins une fois du baclofène pour une personne présentant une dépendance à l'alcool. La proportion de personnes encore sous traitement 6 mois après l'instauration a augmenté entre 2007 et 2013, de 34,0 % à 48,8 %. Parmi les personnes ayant

Tableau I. Caractéristiques démographiques et médicales des personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 selon le motif de consommation.

Année de démarrage du traitement		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
Effectifs, N		N = 10 867		N = 14 221		N = 15 862		N = 15 638		N = 18 278		N = 33 016		N = 34 034	
Motif de consommation		Neuro.	Dep. Alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool
Effectifs	N	8 795	2 072	8 943	4 278	8 788	7 074	8 185	7 453	7 840	10 438	8 659	24 357	7 881	26 153
	%	80,9 %	19,1 %	67,6 %	32,4 %	55,4 %	44,6 %	52,3 %	47,7 %	42,9 %	57,1 %	26,2 %	73,8 %	23,2 %	76,8 %
Age (ans)	Moyenne	52,3	56,1	52,9	52,8	53,6	50,9	53,7	50,3	54,4	50,2	54,7	49,9	54,9	50,1
	Ecart-type	20,9	15,1	20,5	14,2	20,5	13,8	20,5	13,7	20,3	13,6	19,6	12,9	19,7	12,8
Sexe (Femme)		48,5 %	51,4 %	48,7 %	46,5 %	49,6 %	44,9 %	49,9 %	44,2 %	47,5 %	41,5 %	46,4 %	37,8 %	48,1 %	37,7 %
CMU-C		11,6 %	12,8 %	12,8 %	18,9 %	13,4 %	21,1 %	14,3 %	21,1 %	14,0 %	22,1 %	15,3 %	23,4 %	14,1 %	21,6 %
ALD toutes causes		94,1 %	61,4 %	93,4 %	62,0 %	93,0 %	59,8 %	92,4 %	58,4 %	92,5 %	57,4 %	89,8 %	52,2 %	88,8 %	48,4 %
Hospitalisation entre 2006 et 2013 ou ALD pour motif neurologique		87,3 %		87,3 %		87,4 %		88,0 %		87,9 %		86,3 %		85,6 %	
Hospitalisation entre 2006 et 2013 ou ALD pour dépendance à l'alcool		5,7 %	13,7 %	8,4 %	34,9 %	9,9 %	43,2 %	10,7 %	44,9 %	12,2 %	48,2 %	17,3 %	50,2 %	15,9 %	47,2 %
Fauteuil roulant ou dispositif lié entre 2006 et 2013		70,9 %	2,3 %	70,2 %	2,8 %	67,3 %	2,9 %	65,9 %	2,1 %	62,9 %	2,2 %	58,8 %	2,3 %	56,7 %	1,7 %
Médicament spécifique pour le traitement de l'alcool entre 2006 et 2013		1,8 %	7,4 %	3,8 %	37,8 %	5,3 %	48,7 %	5,8 %	51,5 %	7,2 %	56,9 %	13,0 %	61,8 %	12,0 %	59,9 %
Prise en charge dans un établissement psychiatrique entre 2006 et 2013		3,9 %	8,6 %	4,8 %	23,3 %	6,2 %	31,0 %	6,7 %	34,7 %	7,1 %	34,8 %	9,8 %	32,5 %	8,2 %	25,2 %
Au moins 2 dosages gamma GT entre 2006 et 2013		57,7 %	94,7 %	59,7 %	93,5 %	61,8 %	92,6 %	62,5 %	91,9 %	63,1 %	91,0 %	65,4 %	89,9 %	63,6 %	88,5 %
Au moins 1 consultation chez un psychiatre entre 2006 et 2013		1,0 %	2,8 %	1,4 %	10,9 %	2,0 %	16,0 %	2,3 %	18,9 %	2,0 %	18,1 %	3,2 %	16,0 %	2,2 %	13,6 %
Au moins 1 consultation chez un neurologue entre 2006 et 2013		14,6 %	8,2 %	14,3 %	4,2 %	13,2 %	3,1 %	12,1 %	2,3 %	10,5 %	1,6 %	10,0 %	1,2 %	8,1 %	1,0 %

ALD : affection de longue durée ; CMU-C : couverture mutuelle universelle complémentaire ; Dep. Alcool : dépendance à l'alcool ; Neuro : neurologie

poursuivi le traitement plus de 6 mois, 10 % dépassait 145,7 mg de baclofène par jour.

Les données de l'Assurance maladie ne permettent pas de connaître directement le motif de prescription d'un médicament. Ainsi, l'estimation de la fréquence d'utilisation du baclofène pour l'alcoolodépendance s'est traduite par l'élaboration d'un algorithme déterminant le motif de prescription. Les hospitalisations et les ALD pour une affection neurologique (sclérose en plaques, hémiparésie, parapésie, tétrapésie, etc.) et pour une affection liée à l'alcool (troubles mentaux liés à l'alcool, maladie alcoolique du foie, etc.) ont été le point de départ discriminant, permettant de classer d'emblée 56,7 % des patients. Ensuite, d'autres critères ont été choisis pour leur pertinence médicale (par exemple le remboursement d'un achat de fauteuil roulant manuel ou électrique qui dans le contexte d'une prescription de baclofène évoquait une pathologie neurologique, ou la prescription antérieure d'un autre médicament spécifique utilisé dans la dépendance à l'alcool). La validation de notre algorithme par un retour aux dossiers médicaux n'était pas possible, les données étant irréversiblement anonymes.

Des éléments externes sont en faveur de la qualité de l'algorithme. Le premier était la stabilité des cas incidents de patients mis sous baclofène pour une affection neurologique entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013, ainsi que leurs caractéristiques d'âge et de sexe. Avec environ 2 700 cas France entière chaque trimestre et une légère diminution chaque année, cette donnée était cohérente avec une épidémiologie stable de l'incidence de la sclérose en plaques en France,^[32] mais aussi avec une tendance plutôt à la baisse de l'accidentologie routière^[33] souvent à l'origine des séquelles neurologiques d'accidents (traumatismes crâniens, rachidien, etc.).^[34] Le second élément était la constatation de pics d'incidence des nouveaux traitements de baclofène pour une dépendance à l'alcool correspondant à des événements de l'actualité relatés par la presse ou diffusés par les autorités sanitaires (figure 2). Lors du dernier trimestre 2008, la mise sous baclofène pour dépendance à l'alcool de plus de 3 400 patients France entière, contre 600 patients France entière le trimestre précédent, faisait suite à la publication et la médiatisation du livre d'Olivier Ameisen.^[5] De même, les points d'information de l'ANSM sur le baclofène en juin 2011 et surtout

Tableau II. Consommation quotidienne (mg) moyenne pendant 90 jours chez les personnes* débutant un traitement par baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 sur 3 périodes : entre 1 et 90 jours, 91 et 180 jours, 181 et 270 jours, après le début du traitement

Année de début du traitement		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
Motif de consommation		Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool
Entre 1 et 90 jours	Personnes consommantes*	N 8 793	2 072	8 941	4 274	8 785	7 072	8 181	7 450	7 836	10 423	8 654	24 323	7 878	26 119
		% 100 %	100 %	100 %	99,9 %	100 %	100 %	100 %	100 %	99,9 %	99,9 %	99,9 %	99,9 %	100 %	99,9 %
	10 ^e percentile	11,0	9,9	10,7	10,2	10,6	10,5	10,6	11,1	10,6	11,5	10,2	11,5	10,0	11,7
	1 ^{er} quartile	16,1	14,7	15,9	15,9	15,8	17,1	15,9	18,2	15,8	19,4	15,8	20,3	15,2	20,9
	Médiane	25,0	21,4	24,2	25,4	24,4	28,7	24,4	31,4	24,3	33,3	25,0	34,1	24,3	35,4
	3 ^e quartile	37,1	31,8	36,6	39,0	36,8	48,0	37,0	56,3	36,6	58,8	38,1	60,0	37,5	61,4
Entre 91 et 180 jours	Personnes consommantes*	N 5 737	979	5 916	2 128	5 993	3 631	5 644	3 959	5 508	5 855	6 129	14 443	5 745	16 728
		% 65,2 %	47,2 %	66,2 %	49,7 %	68,2 %	51,3 %	69,0 %	53,1 %	70,3 %	56,1 %	70,8 %	59,3 %	72,9 %	64,0 %
	10 ^e percentile	13,3	10,9	12,8	11,5	12,2	12,7	12,8	14,9	12,2	15,3	11,1	15,6	10,7	16,4
	1 ^{er} quartile	18,8	16,1	18,5	18,5	18,2	20,4	18,9	22,5	18,8	24,7	18,3	27,3	18,5	28,6
	Médiane	30,3	23,3	30,0	31,0	30,0	35,1	30,8	40,0	30,0	44,1	29,4	49,3	29,5	52,2
	3 ^e quartile	45,5	35,7	44,8	50,9	45,5	66,1	46,2	79,0	45,0	83,7	47,1	86,4	46,2	89,5
Entre 181 et 270 jours	Personnes consommantes*	N 4 898	704	5 066	1 526	5 169	2 645	4 972	2 891	4 831	4 527	5 207	11 197	4 876	12 758
		% 55,7 %	34,0 %	56,6 %	35,7 %	58,8 %	37,4 %	60,7 %	38,8 %	61,6 %	43,4 %	60,1 %	46,0 %	61,9 %	48,8 %
	10 ^e percentile	13,2	10,6	13,2	11,8	13,0	13,5	13,2	14,5	12,9	15,9	11,5	16,7	10,9	18,0
	1 ^{er} quartile	18,9	15,4	18,8	18,5	19,2	21,4	19,4	23,5	19,4	26,1	19,2	28,6	19,4	30,0
	Médiane	31,8	23,3	31,3	31,0	31,4	36,0	31,4	41,7	31,1	47,1	30,0	52,9	30,4	57,0
	3 ^e quartile	47,6	34,5	47,6	53,6	48,8	67,7	50,0	79,2	48,3	90,4	48,8	92,3	50,0	96,4
	90 ^e percentile	69,2	50,0	70,6	91,7	71,2	115,4	74,1	130,1	70,4	141,5	74,1	144,0	75,0	145,7

*personnes ayant consommé au moins 2 fois du baclofène durant la période étudiée

Dep. Alcool : dépendance à l'alcool ; **Neuro** : neurologie.

Tableau III. Spécialités des primo-prescripteurs des personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 selon le motif de consommation.

Année de début du traitement		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
Motif de consommation		Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool	Neuro.	Dep. alcool
% de personnes dont le primo-prescripteur est	Médecin hospitalier	44,9 %	24,7 %	43,4 %	17,6 %	42,3 %	20,6 %	43,0 %	25,7 %	44,3 %	24,1 %	40,7 %	22,9 %	43,9 %	25,7 %
	Médecin généraliste	40,3 %	58,5 %	42,1 %	64,7 %	43,5 %	59,5 %	42,7 %	53,4 %	42,3 %	57,0 %	45,7 %	60,7 %	44,6 %	58,9 %
	Neurologue	8,8 %	6,3 %	8,7 %	3,4 %	8,2 %	2,4 %	7,8 %	1,6 %	7,1 %	1,2 %	7,1 %	0,8 %	5,6 %	0,8 %
	Psychiatre	0,1 %	1,5 %	0,3 %	6,6 %	0,6 %	10,7 %	0,9 %	13,3 %	1,0 %	12,2 %	1,8 %	11,0 %	1,3 %	9,8 %
	Autres	5,8 %	9,0 %	5,5 %	7,6 %	5,3 %	6,9 %	5,6 %	6,1 %	5,2 %	5,4 %	4,7 %	4,5 %	4,6 %	4,8 %
Nombre de médecins libéraux primo-prescripteurs	Total	3 970	1 133	4 109	2 398	4 103	3 252	3 766	3 080	3 595	4 439	4 157	9 508	3 723	10 509
	Médecin généraliste	3 205	900	3 345	1 917	3 356	2 549	3 043	2 406	2 900	3 555	3 389	7 856	3 072	8 770
	Neurologue	385	96	384	104	372	114	357	84	329	94	346	119	291	128
	Psychiatre	10	4	22	130	41	277	61	321	68	459	127	929	98	989
	Autres	370	133	358	247	334	312	305	269	298	331	295	604	262	622

Dep. Alcool : dépendance à l'alcool ; **Neuro** : neurologie

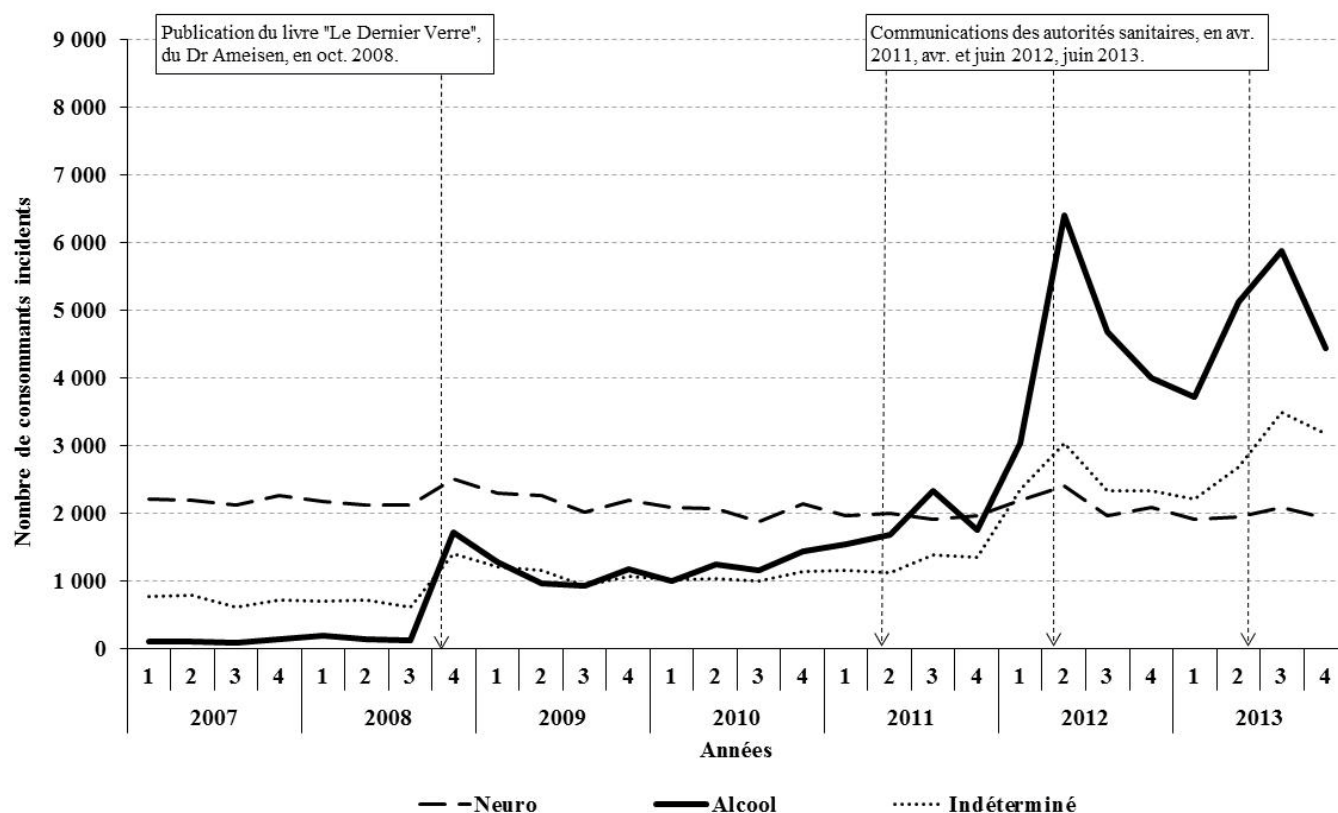


Fig. 3. Évolution du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de prescription, par trimestre. Étude de sensibilité avec l'algorithme n'intégrant pas le critère gamma GT.

en avril et juin 2012 ont été suivis d'un grand nombre d'instaurations (notamment près de 11 000 nouvelles personnes France entière sous baclofène au 2^e trimestre 2012). En avril 2012, le fait d'informer les médecins que « *le recours au baclofène devait être considéré au cas par cas et avec une adaptation posologique individuelle afin de garantir dans le temps la dose utile pour chaque patient* »^[35] a possiblement été vécu comme une reconnaissance officielle du baclofène dans la dépendance à l'alcool. Le pic de plus de 10 000 personnes France entière au 3^e trimestre 2013 succédait à un colloque de juin 2013 où le directeur général de l'ANSM annonçait une future autorisation temporaire de l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance. En mars 2014, la prescription de baclofène pour traiter l'alcoolodépendance a été officiellement reconnue par les autorités sanitaires *via* une RTU.^[17] Il est légitime de supposer que le nombre de personnes débutant un traitement de baclofène dans cette indication pourrait encore augmenter en 2014. Le rôle des associations de patients et de prescripteurs de baclofène pour alcoolodépendance à partir de 2009 et 2010 – Association des Usagers du Baclofène et Sympathisants (Aubes), Baclofène et Réseau Addictions et Baclofène (Resab) – doit également être souligné. Le constat d'une stabilité des prescriptions de baclofène pour une affection

neurologique et d'une forte augmentation des instaurations pour une alcoolodépendance a été également retrouvé par Dupouy dans une étude publiée en 2014^[36] et qui a porté sur la période 2007-2011 sur un échantillon de 676 patients en instaurations de baclofène.

Les caractéristiques sociodémographiques de la population traitée pour une affection neurologique sont restées relativement stables, avec une légère diminution de l'âge. À l'inverse, celles de la population traitée pour une alcoolodépendance ont fluctué au cours du temps et semblent tendre vers les caractéristiques habituellement retrouvées des personnes alcoolodépendantes :^[37-39] en 2013, plus de 60 % des personnes débutant un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance étaient des hommes, de plus de 50 ans en moyenne, plus de 20 % bénéficiaient de la CMU-C et près de 60 % avaient déjà eu un traitement pharmacologique spécifique de l'alcool. Il apparaît toutefois qu'au sein des personnes traitées pour une alcoolodépendance par baclofène, la part des femmes, environ 40 %, était bien supérieure à la part des femmes au sein des personnes concernées par le risque d'alcoolisation chronique et de dépendance (environ 18 %).^[39] Les formes d'alcoolisation sont classiquement différentes chez les femmes : consommation plus souvent solitaire, dissimulée, vespérale, à domicile et avec une

moindre demande de recours aux soins probablement liée à la connotation péjorative sociale et morale de l'alcoolisme féminin.^[40] La recherche de soins et la connaissance du baclofène *via* les médias et internet en complément du parcours de soins habituel (médecin traitant ou spécialiste) pourrait expliquer cette surreprésentation féminine. D'une façon générale, les enquêtes ont montré que les femmes passaient plus de temps sur les réseaux sociaux internet que les hommes et consultaient plus souvent des sites liés à la santé et des forums de discussion dédiés.^[41] D'ailleurs, le rôle majeur des femmes au sein des associations liées au baclofène est à noter. Une enquête de l'association Baclofène début 2013 montrait que 36 % des 841 personnes alcoolodépendantes répondant à un questionnaire de l'association étaient des femmes.^[42]

Les caractéristiques médicales, entre 2007 et 2013, établies à partir des indicateurs médicaux utilisés pour la construction de l'algorithme de discrimination du motif de prescription du baclofène, sont intrinsèquement liées à l'année de début de traitement du baclofène. En effet, selon l'année de début du traitement, une personne peut avoir jusqu'à un an de recul et 7 ans de suivi, ou à l'opposé 8 ans de recul et une absence de suivi. Les caractéristiques médicales des personnes ayant débuté un traitement de baclofène durant les années 2007 ou 2013 sont donc à interpréter avec prudence, tandis que les caractéristiques médicales des années 2008 à 2012 sont plus « robustes ». Durant cette période 2008-2012, on observe une augmentation des consultations spécialisées et des hospitalisations des personnes traitées par baclofène pour une alcoolodépendance. Une interprétation possible de cette augmentation pourrait être qu'en 2008, des personnes dépendantes de l'alcool mais en dehors de tout parcours de soin habituel auraient « essayé » ce nouveau traitement que constituait le baclofène, alors que les personnes déjà suivies médicalement auraient attendu plus longtemps, avec au préalable d'autres traitements pharmacologiques, avant une instauration de baclofène.

Ce travail présente plusieurs limites importantes. Les données ne sont que le reflet des seuls traitements remboursés par l'Assurance maladie. En 2011 et 2012, respectivement 3,0 et 4,3 millions de boîtes de baclofène ont été vendues en France et 2,3 et 3,2 millions ont été remboursées, soit 23 % de non remboursé en 2011 et 26 % en 2012.

Notre cohorte d'étude incluait 157 230 personnes, ayant toutes eu au moins deux remboursements de baclofène en l'espace de 180 jours. En diminuant cette durée à 90 jours puis 60 jours, la cohorte incluait respectivement 151 103 personnes (-3,8 %) puis 146 027 (-7,1 %). Cette baisse modeste d'effectif, en parallèle d'un non remboursement de boîtes de baclofène de plus de 20 % en 2011 et 2012, pourrait suggérer que les personnes traitées par baclofène pour une alcoolodépendance se faisaient rembourser soit l'ensemble de leur traitement soit une très faible partie. Ainsi nous sous-estimons probablement les doses utilisées mais surtout le nombre de personnes traitées. Une seconde source de sous-estimation possible de la prescription pour l'alcoolodépendance est l'algorithme de sélection : environ 10 % des patients classés pour

affection neurologique avaient aussi une hospitalisation ou une ALD en lien avec une pathologie liée à l'alcool, sans qu'il soit possible de déterminer avec certitude le motif initial de prescription. De plus, près de 10 % des patients ont été classés dans le groupe « indéterminé ». Enfin, notre étude a porté sur les personnes affiliées au régime général. Il n'était pas possible de savoir, pour le début de la période 2007-2013, si les personnes des autres régimes d'Assurance maladie (exploitants et salariés agricoles, professions indépendantes, etc.) utilisaient différemment le baclofène en terme de recours aux soins.

Concernant le prescripteur, le généraliste est de fait le pivot de la prescription du baclofène dans la dépendance à l'alcool. Cependant, de nombreux généralistes ont un faible nombre de patients traités par baclofène et donc probablement une expérience limitée de ce traitement. Les doses utilisées, dans le cadre peu sécurisé du « hors AMM », sont-elles suffisantes ? Parmi les patients encore sous traitement plus de 6 mois après l'instauration, 10 % avaient une dose d'au moins 145,7 mg par jour, soit la dose maximale moyenne retrouvée dans l'étude menée en ouvert par de Beaurepaire^[12] qui avait traité 100 patients. La médiane de la consommation quotidienne de baclofène chez les personnes du groupe « alcoolodépendance » était de 57,0 mg après le 6^e mois de traitement instauré en 2013, ce qui pourrait sembler en deçà des doses utilisées dans les dernières études de cohortes.^[11,12] Cette valeur médiane avait fortement progressé. On peut faire l'hypothèse que les prescripteurs ont commencé à prescrire le baclofène à de faibles doses, ne connaissant pas ou peu les risques encourus par leurs patients, pour augmenter progressivement les doses quotidiennes en parallèle d'une information grandissante sur ce sujet, à la fois sur les doses et sur les effets indésirables.^[11,12,35]

5. Conclusion

L'objectif de cette étude était de déterminer le nombre de personnes ayant débuté un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 et de caractériser cette population. Cette étude a permis de montrer que plus de 100 000 personnes France entière avaient débuté un traitement de baclofène pour une alcoolodépendance durant la période étudiée dont plus des deux-tiers en 2012 et 2013, que les généralistes étaient en 2013 près de 9 000 à avoir instauré ce traitement au moins une fois, et que les doses quotidiennes consommées tendaient à augmenter et étaient déjà fortes (supérieure à 145 mg) chez les 10 % de la population traitée en 2013 et poursuivant son traitement 6 mois après l'instauration.

La grande détresse des patients, de leurs familles et des soignants face à la dépendance à l'alcool, la gravité médicale et sociale de cette maladie, l'efficacité modeste des autres traitements, la médiatisation d'un effet *anti-craving* du baclofène et les résultats encourageants des études non-comparatives menées en ouvert, expliquent l'engouement pour le baclofène.

Conflits d'intérêt. Aucun.

Abréviations. ALD : affection de longue durée ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; CIM-10 : classification internationale des maladies 10^e révision ; CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés ; CMU-C : couverture mutuelle universelle complémentaire ; PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation ; SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie.

Références

- Colombo G, Agabio R, Carai MA, *et al.* Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 58-66
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, *et al.* Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 67-71
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, *et al.* Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-08
- Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 147-50
- Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris : Denoël, 2008
- Ameisen O. *The end of my addiction*. NewYork: SCrichton Books, 2008
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, *et al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915-22
- Mishra SN, Swain SP, Shukla RK, *et al.* A study of comparative efficacy of baclofen vs acamprosate in reducing alcohol craving and abuse. *The Orissa J of Psychiatry* 2010; 17: 48-53 ISSN 0975-122X
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, *et al.* Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, *et al.* Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 312-7
- Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, *et al.* Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol Alcohol* 2012; 47: 439-42
- de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry* 2012; 3: 103
- ALPADIR. Efficacy and safety of baclofen for maintenance of abstinence in alcohol dependent patients. Essai clinique, NCT01738282 France 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01738282?term=baclofen+AND+Alcohol&rank=6> Consulté le 10 mars 2015
- BACLOVILLE. Traitement de l'alcoolisme - Essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double insu pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène *versus* placebo. Essai clinique, NCT01604330, France 2012 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604330?term=bacloville&rank=1> Consulté le 10 mars 2015
- EU Clinical Trials Register <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> Consulté le 10 mars 2015
- Lesouef N, Bellet F, Mounier G, *et al.* Efficacy of baclofen on abstinence and craving in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thérapie* 2014 ; Sep-Oct; 69(5): 427-35
- ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcoolodépendance. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5478acc69e1a0f97987c9eeb9b9347.pdf Consulté le 10 mars 2015 (64 pages)
- Guérin S, Laplanche A, Dunant A, *et al.* Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health* 2013; 23: 588-93
- Rehm J, Mathers C, Popova S, *et al.* Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 2223-33
- Reynaud M, Gaudin-Colombel AF, *et al.* Two methods of estimating health costs linked to alcoholism in France (with a note on social costs). *Alcohol Alcohol* 2001; 36(1): 89-95
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, *et al.* Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1889-900
- Skinner MD, Lahmek P, Pham H, *et al.* Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One* 2014 Feb 10; 9(2): e87366
- Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(8): 719-24
- Gual A, He Y, Torup L, *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Nov; 23(11): 1432-42
- Mann K, Bladström A, Torup L, *et al.* Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013 Apr 15; 73(8): 706-13
- Van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, *et al.* Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 570-8
- Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, *et al.* French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58: 286-90
- Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 256-65
- Païta M, Weill A. *Les personnes en affection longue durée au 31 décembre 2008*. Paris : Points de repère n°27, 2009
- ATIH. Site internet de l'Agence technique de l'information médicale, 2013 <http://www.atih.sante.fr> Consulté le 10 mars 2015
- Tuppin P, Blotière PO, Weill A, *et al.* Mortality and hospital admissions rates and diagnosis among individuals with low income and full health insurance coverage in France, 2009. *Presse Med* 2011; 40(6): e304-14
- Fromont A, Binquet C, Sauleau E, *et al.* National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler* 2012; 18: 1108-15

33. Observatoire national interministériel de sécurité routière. La sécurité routière en France [Bilan de l'année 2011]. Paris : La documentation française, 2012
<http://www.securite-routiere.gouv.fr/content/download/29422/270004/version/1/file/Bilan+2011+%28hors+annexes%29.pdf>
Consulté le 10 mars 2015 (608 pages)
34. Gadegbeku B, Chiron M, Ndiaye A, *et al.* Victimes d'accidents de la circulation : quelles évolutions ? Registre du Rhône, France, 1996-2008. BEH 2010; 47: 477-84
http://www.invs.sante.fr/beh/2010/47/BEH_47.pdf
Consulté le 10 mars 2015 (12 pages)
35. ANSM. Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance - Point d'information Avril 2012 - Mise à jour juin 2012.
<http://ansm.sante.fr/content/download/41102/535121/version/5/file/pi-121115-Baclofene-maj.pdf>
Consulté le 10 mars 2015 (5 pages)
36. Dupouy J, Fournier JP, Jouanjus E, *et al.* Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns--a cohort study. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24(2): 192-9
37. Com-Ruelle L, Célant N. Évolution de la prévalence des différents profils d'alcoolisation chez les adultes en France de 2002 à 2010. BEH 2013; (16-17-18): 185-90
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8916
Consulté le 10 mars 2015 (6 pages)
38. Jezewski-Serra D, Wassila Korribi-Meribai W, Ganne G, *et al.* Morbidité et létalité hospitalières liées aux maladies alcooliques du foie en 2008 en France. BEH 2013; (16-17-18): 191-4
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8917
Consulté le 10 mars 2015 (4 pages)
39. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Prévalence de l'usage à risque ou nocif de l'alcool. In: L'état de santé de la population en France - Rapport 2011. Paris 2012: p 131-3
http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2011.pdf
Consulté le 10 mars 2015 (342 pages)
40. Limosin F. Clinical and biological specificities of female alcoholism. Encephale 2002 Nov-Dec; 28(6 Pt 1): 503-9
41. L'Observatoire des Usages Internet de Médiamétrie. Source : MédiaFit, enquête Omnibus exclusive – Médiamétrie – Terrain : du 4 avril 2013 au 10 avril 2013 Base : France, internautes âgés de 15 ans et plus
42. Synthèse de 1085 témoignages sur l'alcoolisme et le baclofène : alcoolisme et baclofène : les premiers concernés s'expriment. Association BACLOFENE.
<http://www.baclofene.org/enquete-baclofene>
Consulté le 10 mars 2015

Correspondance et offprints : *Christophe Chaignot*, Caisse Nationale de l'Assurance maladie des Travailleurs Salariés, 26-50 avenue du Professeur André Lémierre 75986 Paris Cedex 20, France.
E-mail : christophe.chaignot@cnamts.fr