

# **Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions**

## **Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011**

Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2012

Céline Villier  
Edith Schir  
Michel Mallaret  
Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble

# Résumé

Le baclofène est utilisé depuis 2008 hors AMM dans le traitement des addictions, à l'alcool principalement. Les arguments neuropharmacologique sont importants, les 1ères études cliniques prometteuses, et les patients sont très demandeurs. Les doses potentiellement utilisables sont nettement supérieures à celles utilisées dans le traitement de la spasticité, et les comorbidités des patients peuvent conduire des variations dans le profil d'effets indésirables initial du produit.

Le suivi national de pharmacovigilance montre que le baclofène utilisé dans le traitement des addictions a un profil d'effet indésirable typique des GABAergiques. Mais il s'en distingue par :

- le risque convulsif en cours de traitement
- Le syndrome des jambes sans repos
- les troubles musculaires paradoxaux
- la dangerosité du fait de l'accumulation en cas d'insuffisance rénale
- les troubles cardiovasculaires
- les troubles urinaires

Les effets indésirables du baclofène ne remettent pas en question la poursuite de son utilisation hors AMM dans le traitement des addictions. Une poursuite de la surveillance est nécessaire en ce qui concerne de nombreux effets :

- troubles neurologiques : syndrome des jambes sans repos, déclenchement d'encéphalopathie hépatique, troubles extrapyramidaux
- accumulation en cas d'insuffisance rénale
- troubles cardiovasculaires
- troubles hépatiques
- abus, pharmacodépendance, recherche d'effet plaisant.
- syndrome amotivationnel
- hémorragies digestives
- syndrome de sevrage sérotoninergique
- interaction alcool-baclofène chez les patients non-abstinents
- survenue de décès (toutes causes confondues) qui s'élève à 4% des notifications

Mais en l'état, la sous-notification paraît hautement néfaste. Elle est probablement le fait d'une culpabilisation des prescripteurs amenés à prescrire hors-AMM. Face à cela, on peut avancer que la nouvelle loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire prévoit un signalement systématique de tous les EI dans le cadre de l'utilisation hors AMM. Cet écueil à la bonne évaluation du risque pourrait être en partie levé par la création d'un registre national.

En attendant, l'AFSSAPS devrait promouvoir la prescription rationalisée par des unités de concertation pluridisciplinaire, auprès des sociétés savantes, addictologie, alcoologie, mais aussi auprès d'éventuels généralistes prescripteurs formés à l'addictologie.

## Abréviations

BHE : barrière hématoencéphalique

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

BZD : benzodiazépine

CEIP : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DT : délirium tremens

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EI : effet indésirable

EP : embolie pulmonaire

IM : interaction médicamenteuse

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

SEP : sclérose en plaques

TS : tentative de suicide

TVP : thrombose veineuse profonde

## Statut administratif

Nom commercial	Lioréal® Baclofène Winthrop ® qui s'appelle Baclofène Zentiva depuis juin 2011
DCI	Baclofène
Forme pharmaceutique	Comprimés à 10 mg
Classe pharmacologique	Antispastique Myorelaxant à action centrale : Code ATC M03BX01
Procédure d'enregistrement	Nationale
Début d'utilisation en France	1974 (1999 pour le générique)
Titulaire d'AMM	Novartis, Sanofi
Exploitant	Novartis, Sanofi
Rapporteur	CRPV CEIP de Grenoble
Conditions de prescription et de délivrance	Liste 1 Remboursé à 35%

# Introduction

## Rappels pharmacologiques

Le baclofène est un principe actif à visée antispastique qui agit par agonisme au niveau des récepteurs GABA-B qui sont à fois centraux et périphériques. Le R-baclofène est l'isomère actif, car il a une affinité 3 fois supérieure au mélange racémique pour le récepteur GABA-B.

Les effets des agonistes GABA-B sont bien connus, ils induisent :

- Myorelaxation / effet antispastique / altération du tonus (récepteurs au niveau de la corne postérieure la moelle épinière où siègent les réflexes mono et polysynaptiques)
- Altération de la coordination motrice / ataxie (récepteurs au niveau cérébelleux)
- Anxiolyse (récepteurs au niveau de l'amygdale)
- Troubles mnésiques
- Down régulation sur d'autres neuromédiateurs (via des récepteurs présynaptiques)
  - sérotoninergique
  - glutamatergique
  - adrénergique
  - dopaminergique
- Sécrétion de GH
- Hypothermie (récepteurs au niveau hypothalamique)
- Contraction du sphincter inférieur de l'oesophage (intérêt potentiel dans le reflux gastro-oesophagien)

Le rôle clé du récepteur métabotrope GABA-B dans la physiopathologie de la pharmacodépendance a été mis en évidence. Notamment, sa dysfonction a été objectivée dans la dépendance alcoolique et est responsable des comorbidités anxieuses et d'un allongement de la durée du syndrome de sevrage. Il est aussi impliqué dans le processus de rechute. Les récepteurs GABA-B sont présents dans le circuit mésocorticolimbique (de la récompense) au niveau présynaptique des neurones dopaminergiques et leur activation entraîne une diminution de dopamine in situ.

Les agonistes GABA-B en particulier atténuent la libération de dopamine dans le nucleus accumbens et l'aire tegmentale ventrale (aires cérébrales du circuit mésocorticolimbique). Ainsi, la réponse conditionnée produite par différentes drogues (alcool, cocaïne, méthamphétamine, morphine, héroïne, nicotine...), est atténuée ou supprimée. Les animaux présentent une relative indifférence aux effets des substances. Par ailleurs, à distance de toute consommation, les agonistes préviennent la rechute, et ce, à des doses 2 à 3 fois inférieures aux doses qui bloquent la réponse conditionnée.

Une autre hypothèse est avancée : les agonistes GABA se fixent sur les récepteurs présynaptiques au niveau des neurones glutamatergiques de l'amygdale qui est impliquée dans le processus de réponse mnésique conditionnée à des expériences plaisantes ou déplaisantes. L'amygdale est fortement impliquée dans l'anxiété qui est très souvent au centre du processus de rechute (De Beaurepaire, Psy Sci Hum Neurosci, 2011).

La baclofène permet dans les études expérimentales animales et dans le traitement des addictions au cours des 1<sup>ères</sup> études humaines, une :

- induction et maintien de l'abstinence à +/- long terme (désir irrésistible de consommer)
- réduction des doses d'alcool consommées chez les non-abstinents
- amélioration des signes immédiats de sevrage physique

Des études expérimentales préliminaires ont été entreprises pour diverses substances psychoactives, et suggèrent :

- o diminution de la consommation de cocaïne
- o abstinence vis-à-vis de la nicotine
- o atténuation du syndrome de sevrage aux opiacés
- o diminution du craving alcoolique
- o diminution des consommations d'alcool
- o diminution de l'anxiété et du délirium tremens pendant la phase de sevrage

Son action repose vraisemblablement sur une conjonction d'un effet anticraving c'est dire un meilleur contrôle des pulsions (et éventuellement d'un effet antiobsessionnel), d'une indifférence aux effets de l'alcool et aux signes contextuels associés à sa consommation, et d'un effet anxiolytique (l'anxiété favorisant la rechute). Cela est actuellement très discuté dans la littérature, et le restera vraisemblablement tant que ne seront mis pas à disposition des données issues d'essais de longue durée sur des gros effectifs. En particulier, la difficulté d'évaluation du craving en pratique clinique a été soulignée récemment (Tiffany, Ann NY Acad Sci, 2012).

## Pharmacocinétique

Elle est très particulière pour un médicament à visée neurotrope, et explique la nécessité d'une administration en 3 prises par jour pour essayer de maintenir des taux sanguins qui sont malgré tout très fluctuants.

- Absorption digestive rapide au niveau de la partie supérieure du grêle par transport actif (fenêtre d'absorption étroite).
- Faible fixation aux protéines plasmatiques : 30%
- Demi-vie plasmatique courte de 3-4h.
- Faible volume de distribution 0.7 à 2, 4 l/kg

- Peu de métabolisation hépatique, ce qui a priori ne rend pas nécessaire une adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique
- Elimination rénale à 80% surtout par filtration glomérulaire, et un peu par sécrétion tubulaire avec pour conséquence une efficacité de la dialyse en cas d'intoxication

#### Pourquoi de hautes doses de baclofène?

L'idée est de forcer le passage de la BHE et obtenir des taux intra-cérébraux efficaces. Le mauvais passage de la BHE de l'ensemble des substances GABA Bergiques est identifié de longue date : les concentrations de baclofène dans le LCR sont de l'ordre de 12 % des concentrations plasmatiques (Su, BMJ, 2009). De nombreuses tentatives d'amélioration ont été menées :

- recherche d'agonistes pharmacocinétiquement plus favorables que le baclofène
- administration intra-thécale via une pompe chez les malades porteurs de SEP
- tentatives d'administration à fortes dose (270-300 mg/j) dans la SEP, pour sursoir à l'installation de la pompe

Heydtmann (Alcohol Clin Exp Res, 2011) et Addolorato (Lancet, 2007) suggèrent que chez les patients alcooliques présentant une atteinte hépatique les doses efficaces sont faibles, de l'ordre de 30 mg/j, sans pour autant proposer de mécanisme physiologique, cette hypothèse étant contradictoire avec les connaissances pharmacocinétiques actuelles.

#### Rappel historique :

Utilisé pour la première fois en 1993 par Krupitsky (Drug Alcohol Depend, 1993), chez des patients alcooliques, le baclofène s'est montré supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression.

Les 1ers essais cliniques dans le traitement des addictions ont été initialement menés à faible dose 30 mg/j (Addolorato 2000). Les premiers signaux d'utilisation du baclofène à hautes doses dans le traitement de l'addiction à l'alcool en France datent de 2008 et coïncident avec la publication du livre « Le dernier verre » du Dr Olivier Ameisen. Les études animales et humaines conduites précédemment ainsi que l'auto-cas report d'Olivier Ameisen (Alcohol Alcohol, 2005) étant relativement passés inaperçus. Une réponse dose-dépendante a commencé à être objectivée mais bien plus tard dans les essais cliniques (Addolorato, 2011).

Depuis, 20000 patients seraient traités pour une dépendance à l'alcool en France, 50000 selon Bernard Debré. Plusieurs facteurs expliquent l'usage hors AMM grandissant du baclofène :

- les premiers résultats prometteurs en terme d'efficacité chez l'Homme
- la forte demande de la part des patients et des associations
- l'absence de dépôt de dossier d'AMM avec ce produit dans cette indication de la part des détenteurs de l'AMM
- le baclofène étant tombé dans le domaine public et générique, les industriels préfèrent très vraisemblablement investir sur d'autres agonistes GABA-B brevetables pour une longue période (ex : arbaclofène placarbil, qui est une prodrogue, analogues CGP développés par Novartis, notamment le CGP44532 qui a une plus grande affinité, une meilleure sélectivité et une meilleure pénétration au niveau de la barrière hémato-encéphalique, le G539783)

Les résultats d'une étude menée en Rhone Alpes ont montré que dans certains établissements de santé, il y a des consignes de non prescription de baclofène pour éviter les problèmes médico-légaux. Les prescriptions seraient de fait concentrées sur quelques praticiens (voir partie résultats).

#### En attendant, 2 équipes ont monté des projets d'étude :

- PHRC Bacloville : Essai thérapeutique pragmatique randomisé en double insu pendant 1 an en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo. Dose maximale : 300 mg/j. Début courant 2012.
- Essai multicentrique, comparatif randomisé en double insu évaluant sur 2 groupes parallèles l'efficacité versus placebo du baclofène à la posologie de 90 mg/j dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage hospitalier chez des patients alcoolodépendants bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge non médicamenteuse de renforcement motivationnel et de psychothérapie de soutien. Etude non financée par la DGOS.

Les résultats ne seront vraisemblablement pas connus avant 2014.

En parallèle, un suivi national de pharmacovigilance est en vigueur depuis le début de l'année 2011. Il a pour but de voir si le profil de tolérance bien établi du baclofène dans le traitement de la spasticité est modifié par son utilisation à haute dose chez des patients souffrant de troubles addictifs et bien souvent de comorbidités (psychiatriques, hépatiques...).

Initialement il est prévu de ne suivre son utilisation que les patients alcoolodépendants, mais il est vite apparu logique de considérer l'ensemble des addictions

## Rappel du profil d'El du baclofène dans la spasticité :

Pour mémoire dans le traitement de la spasticité, la fréquence des EI très variable allant de 10% à 75%. La nature des EI est bien établie : sédation/somnolence, faiblesse, vertiges, effets indésirables psychiatriques. Ils apparaissent généralement au-delà de 60 mg/j. Ils sont d'intensité modérée, réversibles car ils s'améliorent à la diminution de posologie (dans 12 à 20% des cas voir 63%) ou à l'arrêt du traitement (dans 4 à 11% des cas voir 27%). Ont été identifiées par ailleurs hypotension, bradycardie, occlusion intestinale (Dario, Drug Safety, 2004).

RCP du LIORESAL :

### **4.8 Effets indésirables**

Survenant le plus souvent en début de traitement (ex: sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement. Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux. Le seuil épiléptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques.

#### Affections du système nerveux

Très fréquent: sédation, somnolence surtout en début de traitement, asthénie.

Fréquent: dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, état euphorique, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale.

Rare: paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène, hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale.

Très rare: hypothermie dose dépendante.

#### Affections oculaires

Fréquent: troubles de l'accommodation.

#### Affections cardiaques

Rare: bradycardie.

#### Affections vasculaires

Fréquent: hypotension.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées.

Fréquent: vomissements, constipation, diarrhées.

Rare: douleurs abdominales, anorexie.

#### Affections hépatobiliaires

Rare: fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: hyperhidrose, éruption cutanée.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: aggravation d'une dysurie préexistante.

### **4.9 Surdosage**

#### Signes cliniques d'un surdosage:

- troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma,
- hypotonie musculaire qui peut durer pendant 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires.
- d'autres manifestations à type de confusion, mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion, modification de l'EEG (tracé de type « bouffées suppressives » et des ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie peuvent être observées.

#### Conduite à tenir:

- il n'existe pas d'antidote spécifique
- arrêt immédiat du traitement,
- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- élimination rapide du produit ingéré. Les patients comateux ou convulsivants devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.
- traitement symptomatique des défaillances viscérales
- en cas de convulsions, administrer du diazépam IV avec précaution

# Matériels et méthode

## Matériel

Les sources des données qui ont été utilisées sont :

- la littérature scientifique
- cas français adressés par le laboratoire Novartis depuis le 1/10/2008
- cas français adressés par le laboratoire Sanofi depuis le 1/1/2011
- les cas obtenus après interrogation de la base nationale de pharmacovigilance depuis le début d'utilisation du produit
- chiffres de vente 2011

## Méthode

Seuls les cas concernant l'utilisation du baclofène dans le traitement des addictions ont été retenus. Lorsque l'indication n'était pas documentée, les cas n'ont pas été retenus pour l'analyse.

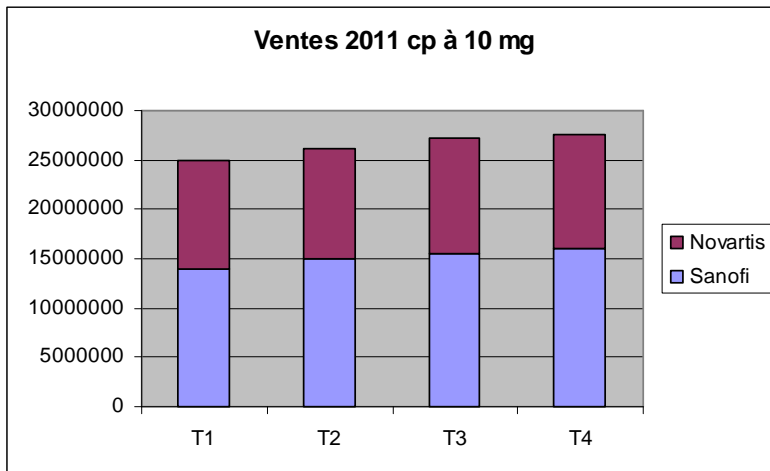
Les objectifs étaient :

- d'identifier de nouveaux signaux liés à l'utilisation de fortes doses
- d'identifier un éventuel signal d'abus ou de dépendance
- d'identifier d'éventuels mécanismes physiopathologiques
- d'identifier des facteurs de risque de survenue

# Résultats

## 1- Données d'exposition

### Chiffres de vente



Le générique représente environ 57% des ventes de baclofène en niveau du marché français.

Les données d'exposition en France sont certainement sous-estimées puisque certains patients du Sud de la France ont l'habitude d'acheter à leurs frais du baclofène sans ordonnance à une pharmacie d'Andorre qui l'envoie par colis postal.

### Estimation de la durée de traitement :

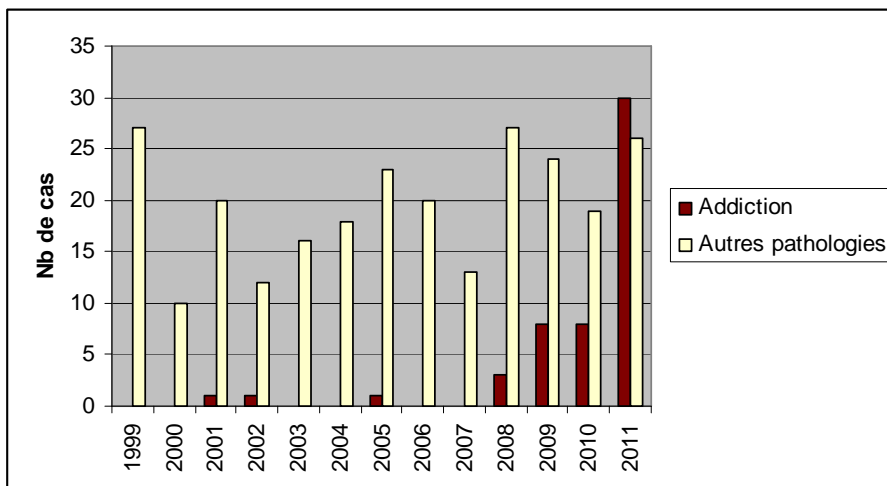
Pas de données chez Novartis.

Données produites par Sanofi : 90 j en 2008, 30 j en 2009, 35 j en 2010. Quelle que soit l'indication (spasticité, alcoolisme), on entrevoit des durées de traitement beaucoup plus longues.

Compte-tenu de la haute probabilité de switch entre princeps et générique, il conviendrait de procéder à une estimation globale de la durée de traitement quelle soit la spécialité utilisée.

### Proportion de l'usage hors AMM dans le traitement des addictions

Dans la base nationale de pharmacovigilance (qui est pour l'instant le seul outil permettant une évaluation) on observe une montée en charge des notifications relatives au traitement des addictions. Les données 2011 suggèrent que l'utilisation du baclofène dans les addictions tendrait à devenir majoritaire.



- Le traitement de l'addiction à l'alcool représente 96%, et le traitement de l'addiction au tabac 1% ; l'indication est inconnue dans 3%

### Doses utilisées dans le traitement des addictions

Les doses sont très hétérogènes. Olivier Ameisen dans son auto-case-report a atteint la dose de 270 mg/j.

Dans l'étude ouverte conduite avec De Beaupaire (Annales Médico-Psychologiques 168 (2010) 159-162), les doses de baclofène nécessaires ont été très variables d'un patient à l'autre, allant de 15 mg/jour à 300 mg/jour, avec une moyenne de 145 mg/jour. Environ deux tiers des patients ont eu besoin d'une dose supérieure à celle autorisée de 80 mg/j. Dans la série de Dore (Alcohol Alcohol, 2011), les doses vont de 30 à 275 mg/j.

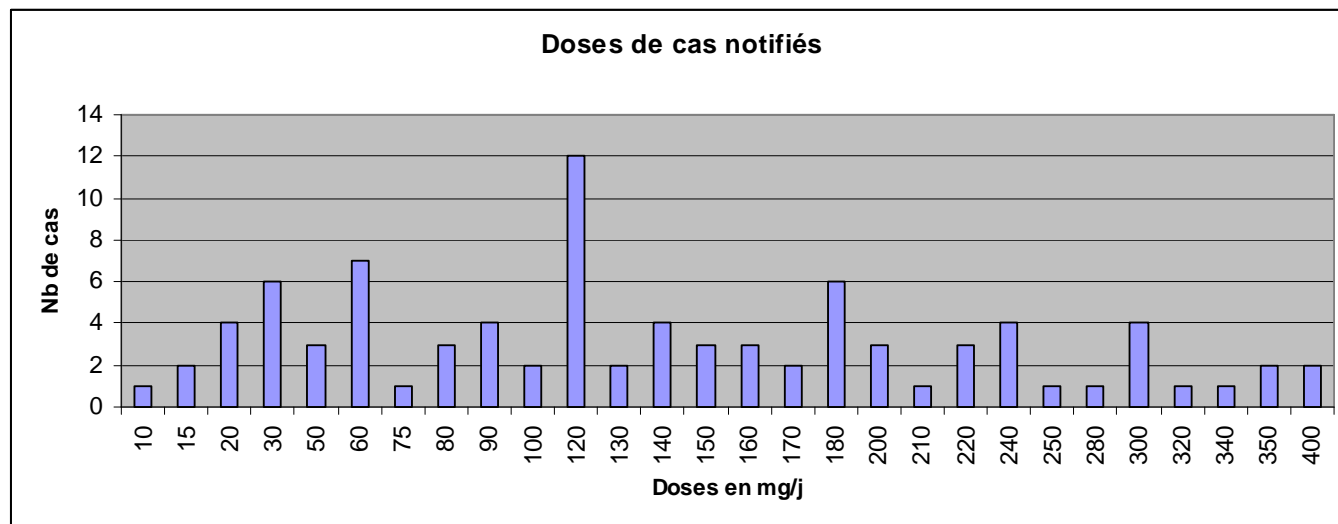


Il y a un consensus général sur la nécessité d'une augmentation posologique progressive, mais pas de consensus sur la dose maximale, ni sur la durée et la durée des paliers posologiques.

Aucun auteur ne s'avance sur une dose optimale à atteindre. L'idée est qu'il y a probablement une dose seuil patient-dépendante à atteindre pour laquelle le patient observe une extinction du désir de consommer, qui n'est pas toujours élevée ou qu'il n'est pas toujours possible d'atteindre en pratique du fait des EI (les patients se retrouvant avec des doses permettant une moindre consommation mais pas une abstinence, et qui peuvent être comparables aux doses utilisées dans le traitement de la spasticité).

L'analyse des notifications de pharmacovigilance montre la répartition suivante :

- Minimum : 10 mg/j
- Maximum jusqu'à 400 mg/j
- Médiane : 120 mg/j
- Moyenne : 144 mg/j



Elle reste inconnue dans 10 cas : 4 TS pour lesquelles la dose avant TS n'est pas précisée, 2 cas relatifs à la sphère dermatologique où la dose n'a pas une importance capitale, 1 cas de sevrage brutal en baclofène, 1 cas d'hypotension, 1 cas de progression rapide d'un cancer rectal et 1 cas de syndrome confusionnel.

Bien souvent les patients éprouvent la nécessité de diminuer de quelques dizaines de mg après avoir atteint la dose max pour juguler les EI sédatifs qui perturbent la vie quotidienne.

#### Doses utilisées dans le traitement de la spasticité

Quelques travaux montrent une bonne tolérance pour de fortes doses :

- Jusqu'à 300 mg/jour en thérapeutique dans la SEP ou la dystonie chez l'enfant (Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992 ;15 : 276-288)
- Des doses > 80 mg chez des patients atteintes de SEP suivis en ambulatoire ne sont pas associées à des arrêts de traitement plus nombreux (Smith CR. High-dose oral baclofen : experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991 ; 41 : 1829-1831). Ont été observés : troubles de la conscience, crises convulsives, des delirium, HTA, hypotension, bradycardie, tachycardie, myosis, mydriase, hypo ou aréflexie.
- Des doses > 200 mg sont prédictives de delirium, coma, convulsions selon la revue de Leung (Baclofen overdose : defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006 ; 18 : 77-82.)

Au final, des auteurs utilisant le produit dans le champ des addictions estiment que la toxicité est peu probable en dessous de 200 mg/j (Roland, Therapie, 2010).

#### Qui sont les prescripteurs ?

Tous les addictologues, les hépatologues et les psychiatres sont des prescripteurs potentiels de baclofène. Mais il apparaît au travers d'une étude menée en Rhone Alpes (M. Farges, AL. Haulotte. Caractérisation de la prescription et des effets du baclofène dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres. Thèse soutenue le 19/12/2011 à la Faculté de Pharmacie de Grenoble) que les prescriptions sont concentrées autour de quelques praticiens. Les généralistes n'ont pas été sollicités car trop nombreux pour être interrogés.

- 16.7% des addictologues initient des prescriptions
- 6.3 % des psychiatres renouvellent des prescriptions sans en initier
- 5.9% des psychiatres initient des prescriptions
- 1.2 % des psychiatres renouvellent des prescriptions sans en initier
- Aucun hépatologue n'est prescripteur

#### Auto-médication ?

Vu l'ampleur médiatique du sujet, il y a probablement une auto-médication de la part des patients. Cela représente 3% des cas notifiés.

## 2 - Etudes épidémiologiques

### Dans le sevrage

Référence	Type d'étude	Population	Dose mg/j	Durée j	EI
Addolorato G Am J Med 2002 112:226-229	Etude ouverte	5	30	1	Aucun
Addolorato G Am J Med 2006 119: 276e13-276e18	Etude randomisée simple aveugle Vs diazépam 0.75 mg	37 Baclofène 18 Diazépam 19	30	10	Aucun
Stallings W J Okla State Med Assoc 2007; 100: 354-360.	Etude rétrospective	17	?	?	?

### Dans le maintien de l'abstinence

Référence	Type d'étude	Population	Dose mg/j	Durée j	EI
Addolorato G Alcohol Clin Exp Res 2000; 24:67-71	Etude pilote	10	30	30	- Sédation, perte d'appétit, céphalées, difficultés de concentration faisant réduire la dose à 15 mg/j au bout de la 2 <sup>ème</sup> semaine Cas n'ayant pas nécessité d'adaptation : - 2 cas de céphalées - 1 cas de vertige - 2 cas de nausée - 5 cas de sédations - 3 cas de troubles digestifs - 1 cas d'hypotension
Flannery B Alcohol Clin Exp Res 2004;28:1517-23	Etude ouverte	12	30	90	2 arrêts de traitement - pour sédation, confusion, vertige et neurovégétatifs - pour sédation, insomnie, constipation, dépression 1 réduction de posologie à 15 mg/j pour sédation
Avanesyan A Hepatology 2010;52:A1641	Rétrospective	14 présentant une hépatite alcoolique	30	150 en moyenne	« Le baclofène a été bien toléré. »
Ameisen O Ann Med Psychol 2010;168:159-162	Etude ouverte	130 60 patients exploitables	300 max	90 pour 60 patients	80% des patients ont présenté des EI : somnolence, vertiges, insomnie, nausée, vomissement, troubles digestifs, troubles sensoriels, céphalées, acouphènes. Dépression ? syndrome confusionnel ? 12 arrêts précoces du fait d'EI 20% des patients n'ont pas pu augmenter les doses jusqu'à obtenir une efficacité optimale
Gache P Alcohol Addictol 2010;32:119-124	Etude ouverte	54	3 mg/kg/j	365	33% n'ont pu atteindre la dose de 3 mg/kg/j 15% d'interruption pour cause d'EI
Rigal L Fund Clin Pharmacol 2011 25 S1:A346	Etude rétrospective	181	130 en moyenne	365 pour 131 patients	85% ont eu des EI transitoires 47% somnolence 26% insomnie 19% troubles digestifs 17% troubles sexuels
Addolorato G Alcohol Clin Exp Res 2002;37:504-508	Etude randomisée double aveugle versus placebo	Baclofène : 20 Placebo : 19	30	37	3 sédation, 1 vertige dans groupe baclofène et 1 douleur abdominale dans le groupe placebo
Addolorato G Lancet 2007;370:1915-1922	Etude randomisée double aveugle versus placebo	Sujets cirrhotiques Baclofène : 42 Placebo : 42	30	90	Effets dans le bras baclofène – 4 céphalées 1 fatigue 1 vertige 1 somnolence Pas d'augmentation par

					rapport au groupe placebo
Garbutt JC Alcohol Clin Exp Res 2010;34:1849-1857	Etude randomisée double aveugle versus placebo	Baclofene : 42 Placebo : 42	30	90	Sédation et céphalées, sans différence statistiquement significativement entre les 2 bras 3 arrêts de baclofène : 1 pour fatigue et troubles de l'humeur, 1 pour tendinite, 1 pour une autre cause qu'un EI
Addolorato G Alcohol Alcohol 2011;46:312- 317	Etude randomisée double aveugle versus placebo	Baclofen 30 : 14 Baclofene 60 : 14 Placebo : 14	30 ou 60	90	Dans les groupes baclofène : 12 céphalées 7 sédation dont 1 nécessité de réduction de la dose de moitié 3 vertiges Pas de différence entre les 2 doses ou avec le placebo

### Thèses Françaises

Référence	Type d'étude	Population	Dose mg/j	Durée j	EI
Bouzi A. Evaluation du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. 2010.	Etude ouverte	25	90 maximum		7 cas de pharmacodépendance 12 cas d'accès maniaques
Alexandre Dubroeuq A. Alcool et baclofène : étude prospective sur 132 patients suivi pendant 1 an en ambulatoire. 2011	Etude prospective ouverte	132	71% des patients reçoivent des doses supérieures à l'AMM 0	10	82% présentent des effets sédatifs en début de traitement
Sanglade O. Baclofène, alcool et autres craving : intérêt et limites à partir de 13 entretiens qualitatifs. 2011		13	?		Effets indésirables bénins et transitoires somnolence, agressivité acouphène, dysesthésies, vertiges, céphalée, pollakiurie

### Etude de sécurité

Référence	Type d'étude	Population	Dose mg/j	Durée j	EI
Evans SM Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social Drinkers. Alcohol Clin Exp Res. 2009 33(1):19-30	Essai prospectif en double aveugle chez des consommateurs excessifs d'alcool mais non dépendants, recevant un prétraitement par baclofène avant d'ingérer de l'alcool ou du placebo	18	40, 80	1	Pas de potentialisation des effets sédatifs de l'alcool, mais potentialisation de l'altération de la mémoire immédiate

Au total, les essais cliniques conduits à ce jour, concernent de petits effectifs, de relatives faibles doses et une durée de suivi beaucoup trop courte.

### 3 - Case reports d'effets indésirables

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(2) ; 147-150.

Somnolence à 270 mg/j qui met fin à l'augmentation de posologie, et qui fait réduire la dose à 120 mg/j

Nasti JJ. Chronic baclofen abuse and withdrawal delirium. Austral New Zeal J Psy 2011 45 : 86-87

Agitation, désorientation à 75 mg/j avec aggravation au cours de l'hospitalisation et amélioration suite à la reprise du baclofène.

Soufia M. Behavioral disinhibition with baclofen. J Clin Psychopharmacol 2010 30(6); 759-60.

Irritabilité et comportement agressif et désinhibé à 60 mg/j. Réintroduction positive.

Dore GM. Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity. Alcohol Alcohol 2011 46(6):714-720.

1 - Douleur dorsale à 120 mg/j. Réintroduction positive

2 – Somnolence, vertiges et incontinence à 275 mg/j. Evolution favorable suite à la diminution à 200-250 mg/j

3 – Surdosage pendant la 1ère semaine prise de 80 mg, à la recherche d'un effet anxiolytique, en association avec de la venlafaxine, de la buprénorphine et du diazépam: ataxie, vertiges, hypersudation, désorientation, perte de connaissance

Saddicha S. Baclofen-induced morbilliform rashes: a case series. J Clin Pharmacol 2011 5(12) : 1733-34.

1 – A J3 à 20 mg/j. Réintroduction positive

2 – A J6 à 30 mg/j. Evolution favorable suite à la diminution à 20 mg/j

3 - A J8 à 60 mg/j. Evolution favorable suite à la diminution à 40 mg/j

4 – A J3 à 40 mg/j. Evolution favorable suite à la diminution à 20 mg/j

Agabio R. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient : a case report. J Clin Psychopharmacol 2007;27:319-20.

Somnolence à 75 mg/j.

Macaigne G. Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol dependentt patient. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011;35:420-1

Détail donné dans la partie notification spontanée

Demigneux G. Behavioral disinhibition with baclofen . J Clin Psychopharmacol 2010 ; 30(6) :759-60

Détail donné dans la partie notification spontanée

## 4 - Notification spontanée

L'interrogation de la base nationale le 22/2/2012 rapporte 454 cas au total avec le baclofène depuis le début de sa commercialisation, dont 55 cas d'utilisation dans le traitement des addictions.

Au cours de l'année 2011, Sanofi a recueilli 11 cas pour le Baclofène Winthrop, et Novartis a recueilli 34 pour le Lioréal dans le traitement des addictions. Soit 100 cas au total, après dédoublement.

### Effets sédatifs (n=17)

AN010081 : somnolence et fausse routes à répétition à 20 mg/j en association avec Stilnox, Tranxène, Tégretol

GR20080769 : automédication jusqu'à 240 mg/j dose pour laquelle sont observés une somnolence, une sensation d'être « stone » avec vertiges, impossibilité de conduite et de travail, nausée et prise de poids. Diminution à 120 mg/j.

GR20090668 : trouble de la conscience (Glasgow 10) suite à 2 prises de 10 mg.

GR20120057 : Sous Baclofène à 180 mg/j au long cours et sous Stilnox. Retrouvé allongé par terre sur le trottoir au pied de son immeuble. Chute probable. En arrêt cardio-respiratoire et hypothermie à l'arrivée des pompiers. Hemothorax traumatique. Décès le jour même.

LL20100478 : majoration de la sédation et de la dépression respiratoire chez un patient traité depuis 3 semaines présentant un DT alcoolique. A l'arrêt du baclofène, apparition d'une agressivité signant une aggravation du DT, nécessitant l'augmentation des BZD. Sédation dans le cadre du DT ?

LL20110694 : sédation, troubles visuels, et troubles de la concentration lorsque la prise groupée le soir des 60 mg initialement répartis sur la journée. Amélioration suite à la répartition des prises sur la journée.

LY20110555 : somnolence à J2 à 90 mg/j (prescription de 90 mg/j dès J1)

PA20110055 : patient traité à 80 mg/j au long cours retrouvé comateux dans la rue. EEG lent sans anomalie épileptique. Traitement associé : Urbanyl, Seresta, Risperdal, Gardenal, Lyrica. Evolution favorable. Surdosage en baclofène ?

TO20112112 : somnolence à partir de 120 mg/j. IM avec autres psychotropes

2011SA069180 : somnolence à 150 mg/j

2011FR50603 : somnolence à 50 mg/j associé à une poursuite de la consommation alcoolique

2011FR20978 : somnolence et sensation ébrieuse à 160 mg/j

Les effets sédatifs largement prévisibles sont observés, pour des doses très larges de 20 à 170 mg/j avec une médiane à 90-100 mg/j. Il peut y avoir des effets dès les 1ers jours du traitement pour de faibles doses, mais pour ces cas on ignore s'il y avait une perturbation de la fonction rénale.

La prise de psychotropes majore vraisemblablement les symptômes, la poursuite de la consommation alcoolique également.

On note enfin des 2 cas d'erreurs médicamenteuses grossières :

- sur la dose initiale (90 mg à J1)
- la répartition journalière des prises (groupée le soir) qui peut s'expliquer car la soirée est une période nettement à risque de rechute. Certains patients peuvent éprouver le besoin de prendre des extra-doses, aboutissant à un surdosage.

Pour l'instant les accidents semblent se limiter à 1 seul cas (défenestration). Il n'y a pas de signal relatif à la conduite automobile.

Ces effets indésirables sédatifs peuvent être accompagnés d'autres syndromes +/- variés :

### Syndrome des jambes sans repos (n=4)

GR2011038 : somnolence associée à des troubles neurovégétatifs (diarrhée, hypotension, bouche sèche) et un syndrome des jambes sans repos à 170 mg/j. Réduction à 160 mg/j

GR20111040 : asthénie associée à des troubles neurovégétatifs (constipation, bouche sèche) et un syndrome des jambes sans repos à 80 mg/j. amélioration presque complètes des signes à 20mg/j.

GR20111041 : somnolence associées à des troubles neurovégétatifs (diarrhée, hyperhidrose) et un syndrome des jambes sans repos à 140 mg/j, nécessitant une diminution à 120 mg/j

GR1200387 : somnolence à 100 mg/j, avec dysesthésies digitales et dentaire, dysurie

### Syndrome extrapyramidal (n=1)

LY20110555 : somnolence associée à une confusion et à des troubles extrapyramidaux à J2 à 90 mg/j (prescription de 90 mg/j dès J1)

### Insomnie (n=1):

GR120387 (n° local) : la patiente décrit une sédation et une insomnie. Pas d'argument pour un syndrome de sevrage, confusionnel ou psychotique. Pas d'autres signes paradoxaux. Anxiolyse inefficace sous baclofène ?

### Syndrome confusionnel (n=6)

LY20110642 : ralentissement psychomoteur, confusion, hallucination, comportement inadapté avec oublis chez un patient traité depuis au moins 6 mois à 80 mg/j présentant une atrophie corticale bi pariétale. Le patient a été diagnostiqué comme souffrant de la maladie d'Alzheimer, et le diagnostic infirmé par le neuropsychologue qui a objectivé un trouble mnésique antérograde hippocampique associé à une possible atteinte de la mémoire sémantique, associé à un syndrome anxiodépressif et à une consommation alcoolique persistante (DT exclu).

PA20110080 : confusion associée à un syndrome cérébelleux sous baclofène à 300 mg/j, persistant 4 j après l'arrêt. Sevrage exclu.

TO20112020 : confusion chez un patient ayant des antécédents de troubles schizoaffectifs sous baclofène 90 mg/j au long associé à Depamide, Epitomax, Sitlnox et Seresta, qui a régressé en 24h suite à l'arrêt de tous les psychotropes, baclofène y compris.

2011SA061882 : confusion paranoïde, avec amnésie et vertiges au bout de 7-8 mois de traitement à 50 mg/j dans un contexte de rechute alcoolique récente

2011FR91269 : confusion, suspicion d'interaction avec diazépam

2009FR17196 : confusion et manie chez une patiente traitée à 100 mg/j qui augmenté brutalement les posologies d'elle-même à 300 mg/j. arrêt du baclofène, et mise sous thymorégulateur

### Troubles mnésiques (n=2)

LY20110642 : oublis (voir plus haut)

2011SA061882 : amnésie après syndrome confusionnel (voir plus haut)

### Désinhibition euphorie (n=1)

2011SA026685 = publication de Demigneux G. Behavioral desinhibition with baclofen . J Clin Psychopharmacol 2010 ; 30(6) :759-60. Survenue à J7 et 60 mg/j d'une irritabilité, d'une agressivité verbale et physique (sans signe confusionnel, ni trouble de la vigilance, ni myoclonie) peu évocatrice d'un delirium tremens), avec résolution complète à l'arrêt du baclofène et réintroduction positive (désinhibition, euphorie)

### Troubles psychotiques (n=4)

LL20110691 : hallucinations paranoïdes 3 jours après le début du traitement avec en parallèle augmentation de la consommation alcoolique. Régression malgré la poursuite du traitement et l'augmentation de posologie à 30 mg/j.

2011FR20380 : délire hallucinatoire à 50 mg, 1 mois après l'introduction. Chronologie de l'alcool inconnue.

PA12-C003 : Episode maniaque à 240 mg/j dans le cadre d'un essai clinique pour le traitement d'une addiction à la cocaïne. Poursuite de la consommation de cocaïne inconnue.

PA12-C004 : hallucinations zoopsiques à 120 mg/l à J18. Delirium tremens écarté, la patiente ayant poursuivi sa consommation d'alcool.

### Troubles dépressifs (n=1)

PA20090077 : Apparition d'un syndrome dépressif avec idées suicidaire, 11 j après le début du traitement à posologie inconnue, chez un patient ayant des antécédents d'épisode dépressif à l'adolescence. Nette amélioration en 3 j à l'arrêt. Il

Il ya des arguments pour penser que le baclofène est « dépressogène » car des antagoniste GABA-B sont pré-sentis comme antidépresseurs. Mais par ses effets anticraving et anxiolytique il semble améliorer généralement l'humeur des patients qui déclarent « reprendre espoir ». La tendance finale devra être évaluée plus finement.

#### Abaissement du seuil épileptogène en cours de traitement (n=5)

NT20090416 : crise de type petit mal chez un patient sans antécédent convulsif traité au long cours à 200 mg/j. Arrêt du baclofène sans problème

NY20110807 : Crise convulsive 1 mois suite à l'augmentation de posologie de 100 à 120 mg/ chez un patient aux antécédents d'épilepsie séquellaire suite à un hémangiopéricytome. Diminution de la posologie à 60 mg/j.

PB20111026 : convulsion avec coma post-critique chez une patient dans un contexte de traitement de quelques jours par baclofène à 0.5 cp/j ou à 0.5x3/j, arrêté la veille. Traitement associé : Defanyl, Seroplex et Teralithe. Pas de notion de prise d'alcool ou d'arrêt de l'alcool. Sevrage en baclofène peu probable car traitement trop court. Interaction pharmacodynamique par abaissement du seuil épileptogène ?

PO20100486 : 3 crise comitiales à 120 mg/j 2 mois après l'introduction du baclofène

TO20090909 : crise comitiale à une dose inconnue, chez un patient aux antécédents de comitialité constatée par la famille, en association avec une prise l'alcool massive les jours précédents.

Dans 2 cas il n'y a aucun facteur de risque, et dans 3 cas il y a des antécédents d'épilepsie ou des traitements qui abaissent le seuil. On ne peut distinguer aucune période ou dose à risque.

Dans le traitement de l'alcoolisme, on peut s'attendre à une augmentation du risque car l'initiation du traitement par baclofène se fait en même temps que l'arrêt progressif de l'alcool ou peu après l'arrêt de l'alcool. A ce stade, une amélioration de la qualité des notifications en ce qui concerne l'observance et la chronologie d'arrêt de la consommation d'alcool apparaît nécessaire, afin d'essayer dans le futur de proposer une conduite à tenir sur les modalités d'enchaînement entre le sevrage alcoolique et la mise en route du traitement par baclofène, qui, à ce jour, ne sont pas consensuelles. Dore (Alcohol Alcohol, 2011) instaure le baclofène 3 jours ou plus après le sevrage alcoolique.

Sur un plan pharmacologique, cet effet, bien que connu puisqu'inscrit dans le RCP, apparaît paradoxal dans la mesure où le déficit en récepteur GABA est associé chez l'Animal à l'épilepsie, et où le baclofène est parfois proposé comme traitement.

En pratique clinique, chez les patients traités pour spasticité on observe au travers de plusieurs études que les effets du baclofène sont contradictoires : amélioration de l'épilepsie sous-jacente, pas d'effet, apparition d'épilepsie de novo (Bonaqura, Pediatr Neurol, 2005) (Schuele, Neurology, 2005) avec des tracés EEG très variés (Kumar, J Clin Neurosci 2010) ou convulsions de sevrage (Smith, Drug Safety 2012).

A faible dose le baclofène est plutôt antiépileptique. Mais son effet net dépend vraisemblablement dans les diverses aires cérébrales de son effet relatif sur les neurones inhibiteurs et excitateurs dans chaque aire cérébrale (Kumar, J Clin Neurosci 2010).

On peut envisager que d'autres neuromédiateurs interviennent : la piste sérotoninergique est notamment évoquée dans les sevrages avec le baclofène intrathécal et la cyproheptadine est proposée en traitement (Meythaler JM, Arch Phys Med Rehabil, 2003).

#### Syndrome de sevrage (n=1)

LL20110369 : sevrage alcoolique symptomatique tremblements et vomissements empêchant la poursuite de baclofène pris depuis 8 mois : confusion, agitation, agressivité, hallucination, hyperthermie, déshydratation. Sevrage alcool + baclofène. Amélioration à la reprise du baclofène

Le baclofène arrêté brutalement à distance de tout sevrage alcoolique peut entrainer des syndromes de sevrage, dont la présentation clinique est similaire au DT ou au sevrage en BZD. Le traitement repose sur une réadministration du baclofène. La survenue d'un syndrome de sevrage au baclofène est peu probable avant plusieurs mois de traitement (Leo, Psychosomatics, 2005) (Terrence, Arch Neurol, 1981) et n'est pas dose-dépendant c'est -à-dire qu'il peut survenir après l'arrêt de doses faibles (se rapprochant en cela du profil des BZD). Le sevrage au baclofène peut être confondu avec un sevrage en alcool, d'où l'importance, là aussi, de bien connaître la chronologie de pris de l'alcool. Pour mémoire les signes du sevrage alcoolique apparaissent dans les 6 à 24 h après la dernière prise d'alcool et sont : HTA, tachycardie, tremblements, hyperreflexie, irritabilité, anxiété dépression, convulsions, coma, avec possibilité d'arrêt cardiaque et de décès dans 5 à 10%.

#### Abus/dépendance (n=1)

LY20110640 : patient qui a entamé une automédication à 40-50mg/j qui a éprouvé la sensation de ne plus pouvoir s'en passer et qui a augmenté les doses à plus de 200 mg/j à plusieurs reprises. Au décours de la dernière de ses 3 TS, a expérimenté un effet trou noir avec prise automatique de médicaments (voir TS plus loin).

L'augmentation volontaire des doses par rapport à la dose prescrite est le fait de patients qui observent une anxiolyse, mais on n'a pas d'information sur le motif dans ce cas. Il n'y a pas de recherche d'un effet flash ou défoncé, en particulier chez des patients polydépendants (qui sont plus enclins à consommer de nouveaux psychotropes), à ce jour.

#### Vertiges/ étourdissements (n=5) :

GR20080769 : vertiges très importants à 240 mg/j faisant réduire à 120 mg /j  
GR20111038 : vertige à 170 mg/j faisant réduire à 160 mg/j  
GR20111040 : vertige à 80 mg/j faisant réduire à 20 mg/j  
GR20111041 : vertige à 140 mg/j faisant réduire à 120 mg/j  
2011SA064717 : étourdissement à 140 mg/j malgré une augmentation posologique progressive  
2011FR50603 /

#### Céphalées (n=2):

LY20090592 : apparition de céphalées avec sensation d'exorbitation des yeux le lendemain de l'augmentation à 15 mg/j. Disparition après réduction à 10 mg/j  
PA12-C004 : céphalée en étai à 120 mg/j à J18. Delirium tremens exclu car la patiente a poursuivi sa consommation d'alcool.

#### Encéphalopathie hépatique (n=1):

MP20090700 : encéphalopathie chez un patient cirrhotique traité par Baclofène à 90 mg/j et par Aldactone dont la posologie a été augmentée récemment.

#### Troubles cardiovasculaires (n=4)

BR20110462 : infarctus du myocarde 10 jours après le début du traitement à 40 mg/j, précédé d'un syndrome de menace dès J3 à 15 mg/j, chez un patient fumeur et hypertendu. Chronologie d'arrêt de l'alcool inconnue. Pas de signes de DT. Hyperadrénergisme liée à un sevrage alcoolique ?

CN20110029 : majoration à 160 mg/j d'une hypotension sous traitement antihypertenseur avec pour conséquence une poussée d'insuffisance rénale

NC20090597 : décès par et arrêt respiratoire et asystolies multiples suite à une TS avec du baclofène à 50 mg associé à des BZD, et du méprobamate. La responsabilité du baclofène, dont la posologie était faible, semble marginale au regard de celle du méprobamate.

TS050374 : majoration d'une hypotension orthostatique chez un patient (ayant des antécédents de malaise avec hypotension et sous heptaminol). Baclofène pris en association avec acéprométazine, paroxétine et gabapentine.

Ces troubles sont explicables par le fait que les récepteurs GABA-B sont présents au niveau des centres de régulation du système nerveux autonome du tronc cérébral (De-Pei L. Role of GABAB receptors in autonomic control of systemic blood pressure. Rec Adv Pharmacol 2010). Les hypotensions peuvent être considérées comme un signe d'imprégnation.

Le sevrage alcoolique peut induire des changements brutaux de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Lors du sevrage alcoolique, les canaux ioniques s'ouvrent brutalement sous l'effet de certains neurotransmetteurs dont l'aspartate ce qui induit une dépolarisation neuronale et donc une excitation neuronale. Le système nerveux cérébral adrénergique est ainsi activé entraînant une augmentation des taux de catécholamines et de cortisol. Ainsi, lors du sevrage alcoolique il y a une augmentation transitoire de la pression artérielle qui doit être prise en charge chez les patients initialement hypertendus afin d'instaurer un traitement provisoire (Leuenberger V. Revue Médicale Suisse 2006 n°78). Il peut être difficile de différencier le rôle du baclofène de celui du sevrage alcoolique.

#### Troubles musculaires (n=4)

BX20111124 : crampes lors de l'augmentation de posologie de 30 à 60 mg/j. Régression à l'arrêt  
TO20100812 : myalgies à 45 mg/j. Evolution favorable suite à l'arrêt  
2011FR50603 : contractions musculaires douloureuses des doigts et du dos à 50 mg/j, dans le mois après le début du traitement



PA12-C004 : contraction des masséters à 120 mg/l à J18. Delirium tremens exclu car la patiente a poursuivi sa consommation d'alcool.

Cet effet est paradoxal et difficilement explicable sur le plan physiopathologique en l'état.

#### Troubles sexuels (n=2)

PC20100465: anéjaculation associée à une majoration d'une dysurie préexistante (globe vésical)

LL20111136 : troubles de l'érection à 60 mg/j

Ces troubles s'expliquent par la présence de récepteurs présynaptiques GABA-B sur les voies réflexes au niveau de la moelle épinière sacrée (Saval, Spinal Cord Med. 2008; 31(1): 103–105)

#### Troubles urinaires (n=4)

GR1200387 : difficultés pour uriner chez une femme

LL20111136 : 2 épisodes d'énurésie à 75 mg/j. Diminution de posologie à 60 mg/j.

PC20100465 : majoration d'une dysurie préexistante compliquée d'un globe vésical associée à une anéjaculation

TO20111146 : pollakiurie associée à des oedèmes des membres inférieurs à 120 mg/j (IR, poussée d'IC ?)

Ces troubles peuvent s'expliquer par la présence de récepteurs GABA-B au niveau du sphincter vésical. Le cas d'énurésie apparaît donc comme paradoxal, et semble plus lié à un relâchement musculaire.

#### Troubles digestifs (n=6)

GR20080769 : vertiges très importants à 240 mg/j faisant réduire à 120 mg /j

GR20111038 : diarrhée à 170 mg/j faisant réduire à 160 mg/j

GR20111040 : constipation à 80 mg/j faisant réduire à 20 mg/j

GR20111041 : diarrhée à 140 mg/j faisant réduire à 120 mg/

PA12-C004 : nausées à 120 mg/l à J18. Delirium tremens exclu car la patiente a poursuivi sa consommation d'alcool.

2011FR110596 : vomissement et douleur abdominale à 30 mg/j

#### Troubles hépatiques (n=5)

AN20110443 : cytolysse 15 jours après l'introduction du traitement associée à des oedèmes des membres inférieurs dont l'origine cardiaque ou rénale a été exclue. Evolution inconnue à l'arrêt du baclofène.

CN20100183 : intoxication au paracétamol avec implication peu probable du baclofène.

NY20100722 : atteinte cytolytique et cholestatique avec pancréatite. L'imagerie objective un oedème modéré et un petit kyste de la paroi vésiculaire et il y a un contexte d'alcoolisations aiguës, rendant l'implication du baclofène si peu probable qu'il a été poursuivi.

PC20080262 = 2010FR61602 = 2011SA042021 = publication de Macaigne G. Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol-dependent patient. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (2011) 35, 420—421: introduction de Lioresal (chez une patiente atteinte d'une hépatite alcoolique en voie de guérison), suivie 7 jours après d'une nette réascension de la cytolysse, avec normalisation complète 18 jours après l'arrêt du baclofène.

TS0200495 : Elévation des phosphatases alcalines dans un contexte d'altération de l'état général. Le patient décède environ 1 mois après l'arrêt de l'ensemble du traitement.

A ce jour, les cas déclarés sont douteux et ne font pas envisager une toxicité hépatique particulière du baclofène, chez des patients à fort risque d'hépatopathie. Mais la surveillance doit être poursuivie.

#### Troubles cutanés (n=4)

BR8600009 : eczéma chez un patient ayant des antécédents de dermite de contact

CF20110736 alopécie à 60mg /j au bout d'1 mois de ttt environ (ttt par betabloquant chronique)

NT20110116 : Urticaire 3 jours après le début du baclofène. Régression à l'arrêt en quelques jours.

NY20090289 : éruption érythémato-squameuse 1 mois après l'introduction

NY20110445 : purpura vasculaire à J5 (tt par fursoémide)

La variété des présentations cliniques qui ne sont globalement pas évocatrices d'une origine médicamenteuse et les facteurs confondants ne font pas envisager le baclofène comme un allergène ou un toxique cutané.

#### Troubles hématologiques (n=1)

CF20080156 : leucopénie, thrombopénie en association avec des très nombreux autres médicaments davantage suspects. Evolution inconnue à l'arrêt le patient étant décédé secondairement.

#### Cancer (n=1)

PC20090041 : Progression inhabituellement rapide d'un adénocarcinome rectal

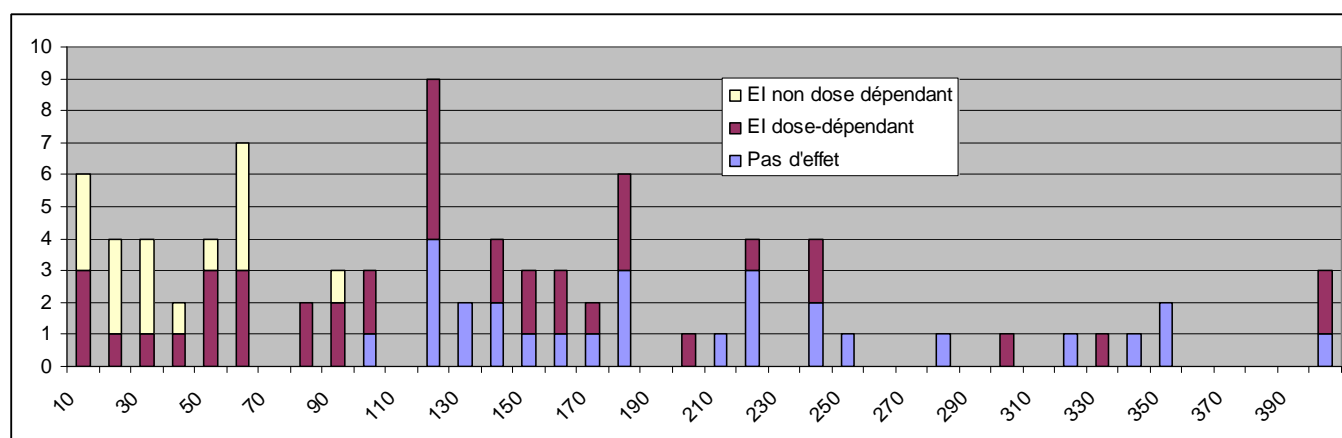
#### Usage hors AMM (n=31)

Il existe naturellement des signalements de mésusage, sans effet indésirable associé : 31 au total. Ils émanent presque exclusivement des laboratoires qui sont interrogés sur la validité de la pratique par des pharmaciens surpris par les posologies sur les ordonnances. On ne peut bien évidemment dire à ce stade que 31% des patients sous baclofène haute dose n'ont pas d'EI.

Dans cette population la dose moyenne est de 216 mg/j et la dose médiane de 205 mg/j/ (minimale 120 ; maximale 400).

#### Estimation d'une dose seuil pour laquelle le rapport bénéfice / risque deviendrait inacceptable

L'analyse des cas ne laisse pas présager d'une dose seuil : des patients présentent des EI à des doses inférieures à 80 mg/j et d'autres sont indemnes de tout EI à 400.



Seul un essai clinique permettant un libre choix de la dose maximale et conduit sur des effectifs suffisamment important pour voir un nombre de patients important pour chaque dose, permettrait de répondre à la question.

#### Intoxication volontaire (n=7)

Le baclofène a été utilisé dans les tentatives d'autolyse dans cette population à haut risque de suicidalité que sont des alcoolo-dépendants.

BS20110144 : Ingestion de 400 à 600 mg par un patient ayant des antécédents de plusieurs TS. Retrouvé en état de mal épileptique. Evolution favorable.

CN20090597 : Ingestion de 50 mg, par un patient ayant des antécédents de syndrome dépressif et de plusieurs TS, en association avec Equanil. Décès suite à de multiples arrêts cardiorespiratoires et échec de la réanimation.

LY20110640 : 3 TS à quelques mois d'intervalle

- Ingestion de 400 mg par un patient ayant des antécédents de syndrome dépressif mais sans TS préalable, en association avec Zoloft, Malarone, amoxicilline, Spifen, Aotal et alcool (2 g/l) à l'entrée. Cytolyse hépatique, pneumopathie d'inhalation

- Ingestion d'une dose inconnue avec BZD et Aotal. Pneumopathie d'inhalation, TVP + EP

- Ingestion d'une dose inconnue avec BZD, Seroplex, Préviscan, paracétamol et alcool à 3 g/l. Décrit un trou noir avec une prise mécanique de comprimés. Coma + cytolyse. Evolution favorable. Le geste est critiqué et le patient demande à stopper le baclofène.

LY20110641 : Raptus suicidaire soudain chez un patient aux antécédents de dépression traité depuis une dizaine de jours par baclofène (mais n'a pas pris de baclofène pour sa TS). Décrit une prise mécanique de comprimés.

PB20100501 : Ingestion de 220 mg, par un patient ayant de syndrome dépressif, en association avec zolpidem, IRS, Neuleptil. Coma +myosis+ rhabdomyolyse compressive compliquée de nécrose tubulaire aiguë + syndrome confusionnel.

ST20110386 : Ingestion de 600 mg chez un patient épileptique en association avec une quantité importante d'alcool. Coma glasgow 3, réveil avec syndrome confusionnel.

ST20110435 : Ingestion d'une dose inconnue chez un patient ayant de antécédents de TS, en association avec du diazépam. Somnolence, démarche titubante, bradycardie, puis coma profond avec réveil agité  
Les doses utilisées pour les TS sont sensiblement plus élevées que celles du traitement.

A ce stade, les signes d'intoxication sont conformes à ce qui a déjà été observé à savoir : une profonde dépression du système nerveux central avec coma, dépression respiratoire, pneumopathie d'inhalation, bradycardie, troubles de l'ECG (dont troubles de la conduction), convulsions. Ce qui apparaît nouveau (2 cas), est l'apparition de raptus suicidaire qui interviendrait dans une sorte de syndrome d'amnésie avec automatisme qu'on voit avec les BZD . Au vu du très faible nombre de cas de dépression déclarés, on ne retient pas pour l'instant l'hypothèse d'une aggravation d'un syndrome dépressif sous-jacent par le baclofène. On doit continuer à surveiller le rôle du baclofène de ce point de vue.

#### Différence de profil entre princeps et générique

Le Baclofène Winthrop n'est pas un auto-générique (la nature des excipients est différente). Il n'y a aucun signalement de problème de bioéquivalence avec le générique, et il devrait logiquement ne pas y en avoir car le baclofène n'est pas un médicament à marge thérapeutique étroite.

A noter une disproportionnalité des signalements au cours de l'année 2011 (16 cas pour le Baclofène Winthrop, 26 cas pour le Lioréal et 15 cas sans nom de spécialité) alors que le générique est davantage vendu.

#### Grossesses (n=2)

2011FR104807 : grossesse débutée sous Baclofène (à 30 mg/j depuis 1 an) chez une femme de 38 ans traitée par aripiprazole, escitalopram et prazépam. La grossesse est en cours. A noter que la femme a pu stopper l'alcool avec le baclofène

TO20112048 : grossesse débutée sous Baclofène (à 100 mg/j puis diminution progressive à 20 mg depuis le diagnostic de grossesse) chez une femme de 39 ans. La grossesse est en cours, le fœtus présente un retard de croissance (fémur inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile). A noter que la femme a eu 3 épisodes d'alcoolisation malgré le baclofène.

Compte-tenu du risque de syndrome d'alcoolisme fœtal, et l'absence de signal malformatif à ce jour avec le baclofène, le traitement peut être poursuivi avec une surveillance. Pour mémoire, l'usage pendant le 1<sup>er</sup> trimestre est déconseillé dans le RCP.

#### Conséquences des effets indésirables sur la poursuite du traitement

L'analyse des cas rapportés montre que dans :

- 37 % le traitement est arrêté définitivement
- 11 % la posologie est diminuée
- 7 % le traitement est maintenu à posologie identique
- 4 % il y a eu décès
- 10% poursuite ou arrêt du traitement inconnus

1/4 des patients stoppent leur traitement du fait des EI (Collectif de médecins, Le Monde 4/2/2012).

#### Estimation du taux de notification

Si on considère :

- qu'il y a entre 20000 et 50000 patients traités
- que 80-85% d'entre eux présentent des EI (voir les fréquences obtenues dans les études)
- et seulement 69 cas déclarés (après exclusion des 31 cas sans EI)

le taux de notification se situe entre 0.14 et 0.35%, ce qui est très faible au regard des chiffres communément admis (5 à 10%).

## Discussion

En somme le baclofène a un profil d'effet indésirable typique des GABAergiques (sédation, confusion syndrome de sevrage) y compris pour les EI plus rares comme : désinhibition, troubles mnésiques, syndrome de sevrage, effet paradoxaux ou abus . Néanmoins il s'en distingue par :

- le risque convulsif en cours de traitement (et pas en sevrage). La faiblesse des effectifs des études épidémiologiques dans le sevrage alcoolique fait qu'il est impossible de se prononcer sur une quelconque aggravation du risque de convulsion lorsque le baclofène est utilisé en phase de sevrage alcoolique. Cela survient majoritairement chez les patients aux antécédents d'épilepsie, mais cela peut néanmoins survenir de manière imprévisible chez le sujet normal.
- Le syndrome des jambes sans repos constitue un véritable signal (4 cas). Le mécanisme physiopathologique passe possiblement par des effets dépresseurs respiratoires et/ou une relaxation du carrefour oropharyngé et/ou une down-régulation dopaminergique. Malgré cet effet indésirable, les patients décrivent une amélioration de la qualité globale de leur sommeil en cours de traitement.
- les troubles musculaires paradoxaux
- la dangerosité du fait de l'accumulation en cas d'insuffisance rénale (El-Husseini, Am J Nephrol, 2011)
- les troubles cardiovasculaires
- les troubles urinaires

Les problèmes suivants commencent à apparaître et demandent une confirmation ultérieure:

- aggravation de syndromes extrapyramidaux. Cela peut s'expliquer par une diminution de la libération de dopamine au niveau nigro-strié. On entrevoit que cela pourrait surtout être le cas chez les patients traités parallèlement par neuroleptiques, et dans une moindre mesure chez les parkinsoniens connus ou non encore diagnostiqués
- précipitation d'épisode d'encéphalopathie hépatique . On peut envisager que le baclofène agisse comme les agonistes endogènes GABA-A par perte de sa sélectivité GABA-B.
- abus: le signal ne vient pas de la notification spontanée, mais des case reports et des essais cliniques
- désinhibition/euphorie
- L'observance du traitement semble bonne, un seul cas de sevrage est à déplorer.

Le risque hépatique demande à être confirmé.

La pharmacologie du baclofène fait prévoir des effets indésirables qui pour l'instant n'ont pas été rapportés :

- syndrome amotivationnel (par down régulation dopaminergique)
- hémorragies digestives gastriques et/ou duodénales (par stimulation de la sécrétion acide)
- syndrome sérotoninergique dans le cadre du sevrage
- abus à des fins dopantes (comme le GHB via la sécrétion de GH)

mais dont il convient de continuer à surveiller l'apparition.

Les moyens de prévention des complications sont assez évidents :

- évaluation de la fonction rénale avant mise le début du traitement
- augmentation progressive plus progressive des doses chez les épileptiques et les insuffisants rénaux, mais la conduite à tenir précise fait défaut pour l'instant
- encadrement médical rapproché pendant la phase de montée posologique : 1 visite par semaine ou toutes les 2 semaines (selon le potentiel de dérapage du patient ou l'existence d'un terrain à risque)
- n'autoriser les extra-doses le soir ou à visée anxiolytique que chez des patients dont l'aptitude à gérer le traitement a été évaluée
- traitement en parallèle les facteurs prédisposant au risque de rechute pour éviter les interactions baclofène-alcool
- déconseiller un arrêt brutal du traitement
- prescription pluridisciplinaire dans une unité de concertation calquée sur le modèle lillois (CAMTEA, Rolland, Thérapie, 2010)

## Conclusion

La sous-notification est très importante (moins de 0.5% des cas sont déclarés) ce qui est un frein à la bonne connaissance du profil de sécurité du baclofène dans le traitement des addictions.

Pour l'instant, les effets indésirables observés du baclofène ne remettent pas en question la poursuite de son utilisation hors AMM.

Une poursuite de la surveillance est nécessaire en ce qui concerne de nombreux effets :

- troubles neurologiques : convulsions, syndrome des jambes sans repos, déclenchement d'encéphalopathie hépatique, troubles extrapyramidaux
- troubles cardiovasculaires
- accumulation en cas d'insuffisance rénale
- troubles cardiovasculaires
- troubles hépatiques
- abus, pharmacodépendance, recherche d'effet plaisant.
- syndrome amotivationnel
- hémorragies digestives
- syndrome de sevrage sérotoninergique
- interaction alcool-baclofène chez les patients non-abstinents
- décès qui s'élèvent à 4% des notifications

La sous-notification est probablement le fait d'une culpabilisation des prescripteurs amenés à prescrire hors-AMM. La nouvelle loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire prévoit un signalement systématique de tous les EI dans le cadre de l'utilisation hors AMM, mais sa prise en compte effective risque d'être longue. Cet écueil à la bonne évaluation du risque pourrait être en partie levé par la création d'un registre national.

En attendant, l'AFSSAPS devrait promouvoir la prescription rationalisée par des unités de concertation pluridisciplinaire, auprès des sociétés savantes, addictologie, alcoologie, mais aussi auprès d'éventuels généralistes prescripteurs formés à l'addictologie.