

Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions

Suivi national de Pharmacovigilance : année 2012

Comité technique de Pharmacovigilance d'avril 2013

Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble

Résumé

Le baclofène est utilisé depuis 2008 hors AMM dans le traitement des addictions, à l'alcool principalement. Cette 2^{ème} campagne de suivi national de pharmacovigilance montre pour 2012:

1- Une très nette progression du nombre de cas déclarés : 163 cas de plus ; pour mémoire sur la période précédente allant de la date de commercialisation du produit jusqu'à fin 2011, 100 avaient été recensés. Tout cela va dans le bon sens, mais le taux de notification reste malgré tout faible, car si on considère, que la population est restée constante, le taux de notification est compris entre 0.5 et 1.3% (ce qui reste faible comparé aux 5 à 10% communément admis).

2- Des nouveaux signaux :

- troubles sensitifs et sensoriels
- insomnie
- rétrécissement du champ visuel
- décompensation maniaque
- abus-dépendance
- syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire se rapprochant du DT alcoolique
- troubles anxieux paradoxaux
- xérostomie
- sudation excessive
- allongement du QT en cas de surdosage
- hypertriglycéridémie
- prise de poids
- syndrome d'apnée du sommeil
- diabète insipide en cas de surdosage
- syndrome oedémateux
- erreurs de prise
- accidents

Ces nouveaux signaux montrent qu'il existe un profil d'effets indésirables différent du baclofène dans le traitement des addictions. Il y aurait besoin d'un document de type RCP spécifique au traitement des addictions qu'il serait possible à envisager dans le cadre d'une RTU.

Ces nouveaux signaux montrent notre limite dans les connaissances des diverses fonctionnalités du récepteur GABA-B dont la pharmacologie est complexe et pas tout à fait élucidée. Alors qu'habituellement on passe par des études de phase 1 et phase 2 pour d'emblée préciser les effets pharmacologiquement prévisibles, nous sommes ici face à processus inversé où c'est l'utilisation massive sur le terrain qui fait entrevoir la nécessité d'un retour vers l'expérimental. Il n'est pas exclu que de nouveaux signaux puissent encore émerger.

3- La confirmation de signaux dont la surveillance active avait été conseillée dans le rapport précédent à savoir les troubles mnésiques et l'abaissement du seuil épileptogène en cours de traitement en particulier lors d'alcoolisations.

4- En revanche, les effets indésirables neurologiques pouvant être en relation avec une hypodopaminergie comme des troubles extrapyramidaux ou les syndromes des jambes sans repos semblent perdre de leur substance. On ne trouve aucun signal des pathologies suivantes pourtant prévisibles sur le plan pharmacologique : syndrome amotivationnel, hémorragie digestive, syndrome sérotoninergique, abus à des fins dopantes par analogie avec GHB. La notification spontanée doit être encouragée (ce d'autant plus qu'il s'agit d'un usage hors AMM), et la poursuite du suivi national indispensable.

Ces effets indésirables montrent que le baclofène dans le traitement des addictions est de maniement difficile. Certains d'entre eux apparaissent clairement comme des effets indésirables limitants : décompensation maniaque, dépression et risque suicidaire, risque convulsif, interactions alcool-baclofène, ainsi que toutes les formes d'abus.

Des mesures de minimisation du risque sont à envisager :

1- La 1^{ère} mesure consiste à bien choisir les patients éligibles au traitement. Une attention toute particulière doit être portée aux antécédents de syndrome dépressif et/ou de trouble bipolaire sous jacent.

2- Il faut recommander une évaluation cognitive avant la mise en route du traitement pour ensuite pouvoir apprécier notamment dans quelle mesure la consommation chronique d'alcool, un terrain dépressif ou le baclofène impactent les fonctions cognitives du patient.

3- Pour éviter les accidents de titration, il convient de procéder à une introduction précautionneuse du traitement avec une visite hebdomadaire à la clé.

4 -il faut fermement éduquer les patients et si possible leur fournir un écrit définissant sans ambiguïté les modalités de prise, en particulier des extra-doses, les invitant à bien respecter les prescriptions, le risque de coma prolongé en cas de surdosage (Sullivan, Clin Toxicol, 2012), le risque de sevrage en cas d'arrêt brutal et les risques d'accidents en cas d'alcoolisation massive de coma.

5- Enfin, il faut envisager un relais de prescription par le médecin généraliste, une fois la situation stabilisée (titration terminée ; patient observant avec une consommation d'alcool en dessous des normes OMS). Mais il conviendrait que les dits médecins généralistes reçoivent au moment du relais une plaquette d'information résumant clairement les particularités du baclofène.

Toutes ces recommandations ne peuvent trouver un écho que si elles sont diffusées : le meilleur moyen semble être via une RTU. Cela permettrait de s'affranchir de toute actualisation ambiguë (et forcément problématique avec les laboratoires) du RCP, et de non respect de la prescription médicale.

Pour l'instant la mesure de minimisation de risque la plus efficace semble être la prescription centralisée, pluridisciplinaire (CAMTEA). Il apparaît clairement que dans ce système de prescription que la gravité des effets indésirables est diminuée (25% à Lille versus 57% dans le reste de la France). Cela s'explique par un choix rigoureux des patients et un suivi régulier.

En somme, c'est l'association RTU et prescription collégiale dans des centres référents (Rolland, Addiction, 2012) qui permettrait d'être le plus sécuritaire.

Sur le versant efficacité, il apparaît, au travers des notifications (qui ne remplacent bien évidemment pas un essai clinique), que le baclofène permet une abstinence totale ou une diminution de la consommation alcoolique en dessous des seuils OMS.

Les meilleurs résultats semblent obtenus lorsque :

- la motivation du patient a pu être rigoureusement évaluée et tous les patients ne sont pas éligibles à un traitement par baclofène de ce point de vue. Rigal montre que le principal facteur d'abandon de traitement est le manque de motivation chez 7.5% des patients (plus que les abandons pour effets indésirables)
- sont identifiées, et gérées les raisons qui ont poussé à la consommation et les situations à risque de rechute (à savoir principalement l'anxiété et les troubles du sommeil).

Ils sont obtenus à des doses très variables en pratique. La dose cible à atteindre dans l'étude Alpadir est inappropriée car elle peut chez certains patients conduire à des doses trop fortes, responsables d'effets indésirables et d'abandon de traitement alors qu'il faudrait être pragmatique et savoir parfois ne pas augmenter les doses davantage.

Le baclofène est un traitement à la carte et on peut aller jusqu'à dire qu'il s'agit à l'échelle de l'individu d'un médicament à marge thérapeutique étroite, d'où son maniement parfois si délicat.

L'estimation d'une dose seuil pour laquelle le rapport bénéfice / risque deviendrait inacceptable n'a pas été reconduite car elle n'avait pas montré d'intérêt dans le rapport précédent. 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.

Le rapporteur préconise :

- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance
- l'accès à une RTU qui permettra la mise en place de mesures de minimisation de risques (orientation des patients vers des centres d'excellence, diffuser de l'information de sécurité validée, stimulation de la notification spontanée)
- de réanalyser les études de phase 1 et 2 déposées par les laboratoires, et voir si des études complémentaires sont nécessaires à des doses élevées
- une harmonisation et une actualisation des RCP.
 - o A la rubrique « mise en garde et précaution d'emploi » : risque de décompensation maniaque, risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire
 - o A la rubrique « effet indésirables » : syndrome oedémateux, sécheresse buccale, troubles anxieux paradoxaux, syndrome d'apnée du sommeil
 - o A la rubrique surdosage : diabète insipide, allongement du QT

Statut administratif

Nom commerciaux	Liorésal® (Novartis) Baclofène Zeniva® (Sanofi)
DCI	Baclofène
Forme pharmaceutique	Comprimés à 10 mg Boîtes de 30 cp pour Baclofène Zeniva Boîtes de 50 cp pour Lioresal
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%

Abréviations

BHE : barrière hématoencéphalique

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

BZD : benzodiazépine

CAMTEA : Consultation d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie

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

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DT : delirium 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

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 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.

L'action du baclofène repose vraisemblablement sur une conjonction d'un effet anticraving c'est à 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 rechute).

Rappels 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 plasmaticque 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

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 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.

Depuis, on observe un usage hors AMM grandissant du baclofène :

Actuellement, 2 essais cliniques sont en cours :

Etude BACLOVILLE

Lancée en mai 2012, cette étude a pour promoteur l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP).

D'une durée de 18 mois, cette étude multicentrique, randomisée et en double insu, comparative versus placebo a pour objectif principal de montrer l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement en milieu ambulatoire.

Au total, 320 consommateurs d'alcool à haut risque, sans forcément être alcoolodépendants, sont inclus dans cet essai. Ils sont suivis par des médecins expérimentés dans la prise en charge des addictions répartis sur l'ensemble du territoire national.

Etude ALPADIR

Cette seconde étude a pour promoteur le laboratoire Ethypharm. Il s'agit là encore d'une étude comparative versus placebo, qui prévoit d'inclure 316 sujets dont la moitié (n = 158) recevront du baclofène avec une posologie cible maximum de 180 mg/j. Les recrutements s'effectueront dans une quarantaine de centres d'addictologie hospitaliers et de ville et les patients seront suivis en ambulatoire, après une éventuelle période de sevrage en milieu hospitalier.

Les résultats ne seront pas vraisemblablement 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 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 El très variable allant de 10% à 75%. La nature des El 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 identifiés par ailleurs hypotension, bradycardie, occlusion intestinale (Dario, Drug Safety, 2004).

Baclofène Zentiva	Liorésal
<p>4.3. Contre-indications Hypersensibilité connue au baclofène.</p>	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans le cas suivant : - hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients - enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge - chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque). Ce médicament est généralement déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde Ne pas interrompre brutalement le traitement; en effet, des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions, voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement. Le risque de dépression respiratoire lors de la coprescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardiovasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardiopulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales. Une aggravation a été observée sous baclofène, administré par voie orale, chez les patients présentant: - des troubles psychotiques (dont schizophrénie), - un état confusionnel, - une maladie de Parkinson. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Précautions d'emploi Utilisation prudente chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles rénaux, de dépression, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, ou insuffisance cérébro-vasculaire. L'insuffisance respiratoire ou cérébro-vasculaire pouvant être exacerbée par le baclofène. Chez les patients épileptiques des crises comitiales peuvent survenir à doses thérapeutiques ou en cas de surdosage ou lors d'un sevrage. Chez ces patients poursuivre le traitement antiépileptique et renforcer la surveillance. Lors d'une hypertension sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène. Chez les patients présentant des antécédents de dysautonomie: la présence de stimuli nociceptifs ou l'arrêt brutal du baclofène pourrait induire un épisode dysautonomique. En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires. Lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre la station debout ou une marche équilibrée, l'utilisation du baclofène doit être prudente.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales et précautions d'emploi LIORESAL sera administré uniquement si le bénéfice est supérieur au risque. L'apparition d'effets indésirables (notamment somnolence et léthargie) doit être surveillée chez les patients à risque (multi-déficlients, AVC graves, insuffisance rénale terminale). Ne pas interrompre brutalement le traitement ; en effet des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement. Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardiovasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales. Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque. Précautions d'emploi Utilisation prudente chez les patients insuffisants hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale, d'insuffisance respiratoire. LIORESAL doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice est supérieur au risque. Des précautions particulières sont nécessaires lorsque LIORESAL est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et le dosage quotidien de LIORESAL doit être ajusté pour prévenir la toxicité du baclofène. Les patients doivent être surveillés étroitement pour un diagnostic rapide des signes et/ou symptômes précoces de toxicité (ex : somnolence, léthargie) (cf. Surdosage). Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance. Lors d'une hypertension sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène. En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires. Lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre la station debout ou une marche équilibrée, l'utilisation du baclofène doit être prudente.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres</p>

<p>formes d'interactions Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Antihypertenseurs Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire. + Bêtabloquants (dans l'insuffisance cardiaque: bisoprolol, carvedilol, métoprolol) Majoration de l'effet antihypertenseur et risques d'hypotension majorés, notamment orthostatique. Associations à prendre en compte + Antidépresseurs imipraminiques Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire. + Dépresseurs du système nerveux central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiamine, étifoxine), hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, antidépresseurs sédatifs, thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p>	<p>formes d'interactions L'administration simultanée de baclofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi - Antihypertenseurs : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. Associations à prendre en compte - Antidépresseurs imipraminiques Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire. - Dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiamine, étifoxine), hypnotiques, antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, antidépresseurs sédatifs. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. - Lévodopa : Risque de majoration des effets indésirables de la lévodopa (confusion mentale, hallucinations, agitation).</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Administré par voie orale le baclofène traverse le placenta. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du baclofène est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Le baclofène ne doit être utilisé au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse que si nécessaire. Allaitement Le baclofène passe dans le lait à de faibles concentrations après administration orale unique et ne semble pas entraîner, dans ce cas, de risque pour le nourrisson. L'allaitement pourrait être envisagé si nécessaire, à condition de mettre en route une surveillance clinique régulière de l'enfant.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du baclofène est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Le baclofène ne doit être utilisé au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse que si nécessaire. Allaitement Le baclofène passe dans le lait à de faibles concentrations après administration orale unique, et ne semble pas entraîner dans ce cas de risque pour le nourrisson. L'allaitement pourrait être envisagé si nécessaire, à condition de mettre en route une surveillance clinique régulière de l'enfant.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence, de vertiges et de troubles de la vigilance attachés à l'administration de ce médicament.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de sédation, de vertiges et de troubles visuels associés à la prise de baclofène.</p>
<p>4.8. Effets indésirables Survenant le plus souvent en début de traitement, 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. Effets neurologiques - très fréquents: somnolence, surtout en début de traitement, asthénie; - plus rarement: vertiges, confusion, dépression respiratoire, hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale; dysphorie, dépression, céphalées, acouphènes, paresthésie, insomnies, tremblements, dysarthrie, troubles de l'accommodation; - abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques.</p>	<p>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 épileptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques. Estimation d'incidence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$. ☐ 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,</p>

<p>Effets digestifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - nausées, vomissements, constipation; - plus rarement: diarrhée, anorexie, sécheresse buccale, dysgueusie. <p>Effets cardiovasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypotension, bradycardie. <p>Effets urogénitaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - aggravation d'une dysurie préexistante. <p>Effets cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> - éruption cutanée, sueurs. <p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients; - modification du bilan hépatique: augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases. 	<p>tremblements, hallucinations, sécheresse buccale,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Affections oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquent : troubles de l'accomodation. <p>Affections cardiaques</p> <ul style="list-style-type: none"> - rare : bradycardie. <p>Affections vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquent : hypotension. <p>Affections gastro-intestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> - très fréquent : nausées, - fréquent : vomissements, constipation, diarrhées, - rare : douleurs abdominales, anorexie. <p>Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> -rare : fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases). <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquent : hyperhidrose, éruption cutanée. <p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquent : aggravation d'une dysurie préexistante.
<p>4.9. Surdosage</p> <p>Signes cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma; - hypotonie musculaire qui peut durer 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires; - d'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion peuvent être observées. <p>Conduite à tenir</p> <ul style="list-style-type: none"> - il n'existe pas d'antidote spécifique; - arrêt immédiat du traitement; - transfert immédiat en milieu hospitalier; - élimination rapide du produit ingéré; - traitement symptomatique des défaillances viscérales; - en cas de convulsions, administrer du diazépam IV avec précaution. 	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Signes cliniques d'un surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Conduite à tenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

Matériel et méthode

Matériel

Les sources des données qui ont été utilisées sont :

- la littérature scientifique du 01/01/2012 au 15/03/2013
- cas français déclarés au le laboratoire Novartis et Sanofi du 01/01/2012 au 31/12/2012
- les cas de la base nationale de pharmacovigilance reçus ou survenus du 01/01/2012 au 31/12/2012
- chiffres de vente 2012

Méthode

Seuls les cas concernant l'utilisation du bupropion 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 :

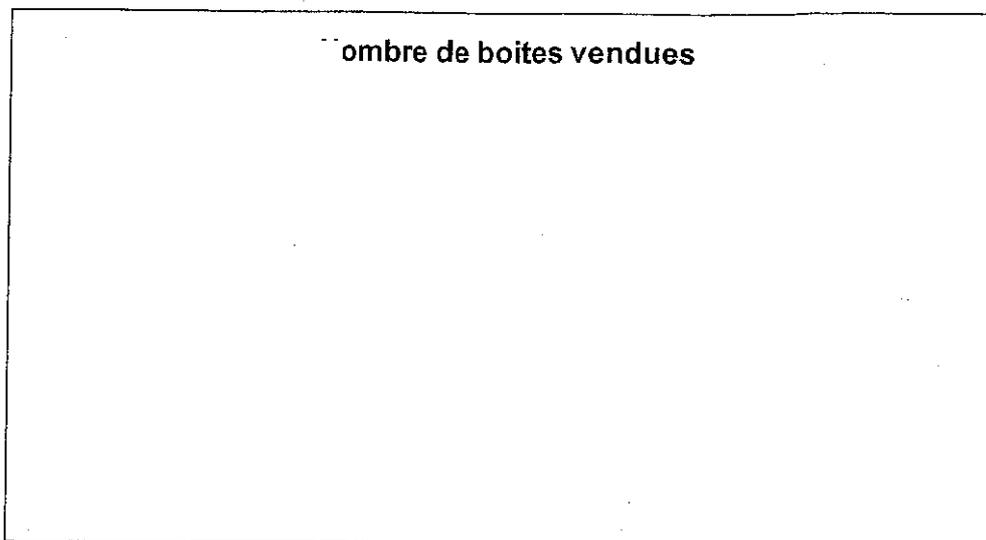
- d'identifier de nouveaux signaux liés à l'utilisation de fortes doses. Il est apparu opportun d'essayer de bien différencier
 - o l'usage thérapeutique de doses fortes ayant conduit à des effets indésirables
 - o les abus et la recherche d'effets plaisants de la part des patients
 - o des erreurs de médication
 - o les passages à l'acte suicidaire dans le cadre de syndromes dépressifs
- d'identifier un éventuel signal d'abus ou de dépendance
- d'identifier d'éventuels mécanismes physiopathologiques
- d'identifier des facteurs de risque de survenue

Vu le défaut de codage d'une grande quantité des effets indésirables (décrits dans les commentaires), la variété des signes des syndromes d'imprégnation et de sevrage (qui tiennent à la pharmacologie complexe du produit), et la variété des situations de surdosage (usage habituel, extradoses, erreurs, TS, abus), il n'a pas été jugé judicieux de classer les effets indésirables selon MedDRA, car il y avait un réel risque d'atténuation des signaux. C'est donc une classification pragmatique des différents problèmes médicaux qui a été adoptée.

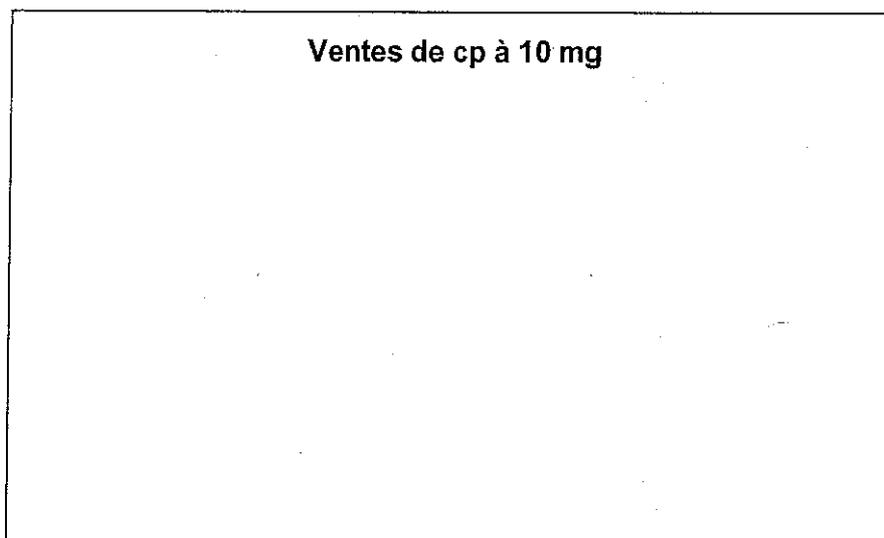
Résultats

1- Données d'exposition

Chiffres de vente



Les données issues du GERS montrent que le nombre de boîtes vendues a progressé de . en 2012 par rapport à 2011. Le nombre de comprimés par boîte différant selon les spécialités, il paraît plus opportun d'exprimer les données d'expositions en comprimés de 10 mg (données issues des laboratoires).



Le nombre de cp vendus a progressé de . en 2012 par rapport à 2011.

Comme on ne s'attend guère une augmentation de séquelles des indications AMM d'AVC ou de SEP, il est vraisemblable que ce soit lié à une progression dans le traitement des addictions.

De manière anecdotique, on note une régression des ventes du princeps. Au dernier trimestre, le générique représente environ . des ventes de baclofène en niveau du marché français. Ceci est expliqué par le fait que les traitements administrés hors AMM, ne doivent pas être soumis au remboursement. En effet, la différence de coût est bien réelle pour les patients qui financent eux même leur traitement (+ 14 euros par mois pour le princeps à la posologie médiane de 120 mg/j).

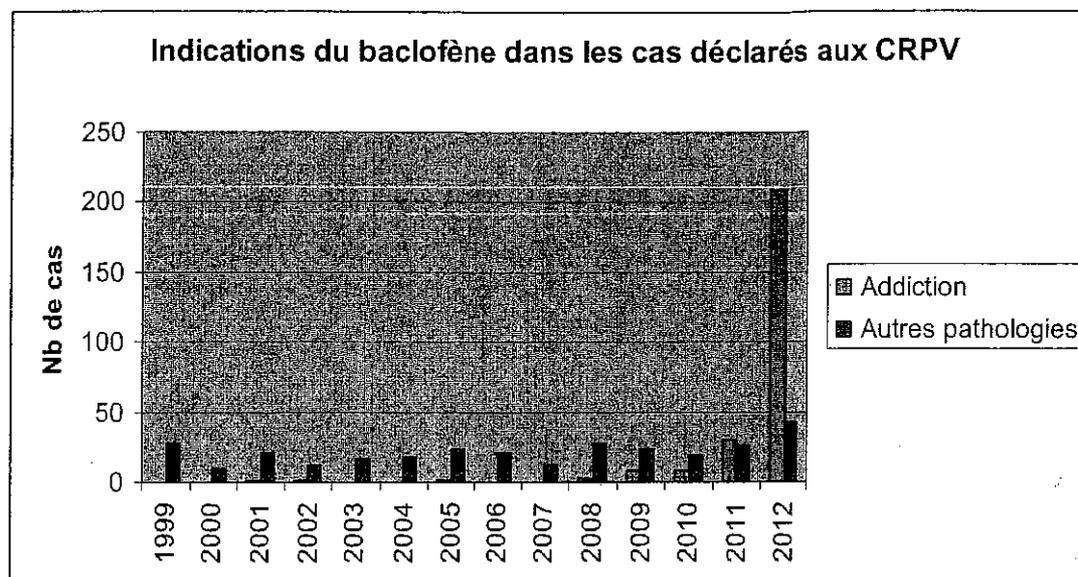
Proportion de l'usage hors AMM dans le traitement des addictions

Le laboratoire Novartis, via les données DOREMA, a pu estimer que 8,3% des prescriptions de Lioresal® étaient dans le cadre d'une alcoolo-dépendance, et 1.6% dans le cadre d'une autre dépendance (autre psycho-actif ou addiction comportementale).

Le laboratoire Sanofi a pu estimer que 63% des prescriptions du Baclofène Zentiva® étaient dans le cadre d'une alcool-dépendance, et 3% dans le cadre d'une autre dépendance. Au total, cela permet de dire que 50% des ventes de baclofène sur le territoire national en 2012 concernent le traitement des addictions.

D'autres sources permettent de faire une estimation :

- Les résultats de l'étude sur l'Echantillon Généraliste Bénéficiaire (EGB) de la base de CNAM seront présentés par le CRPV de Toulouse
- Dans la base nationale de pharmacovigilance, la proportion des notifications dans le cadre d'un traitement d'une addiction augmente très nettement (54% en 2011, 83% en 2012)



Le traitement de l'addiction à l'alcool est majoritaire (plus de 99% des cas). On voit poindre des utilisations dans les addictions aux opioïdes, à la cocaïne, dans la boulimie.

2 - Modalités d'utilisation

Population traitée

Elle n'a pas été caractérisée jusqu'à présent. Pour ce qui est du recrutement hospitalier, il s'agit notamment de patients dont le pronostic vital est engagé à +/- long terme. Il convient de noter que des patients Belges viennent se faire traiter dans le Nord de la France (Dom, Acta Clin Belgica, 2012 & Rolland, Acta Clin Belgica, 2012).

Qui sont les prescripteurs ?

Il n'y a pas de nouvelle donnée par rapport à la période précédente, à savoir :

Tous les addictologues, et les psychiatres sont des prescripteurs potentiels de baclofène. Mais il apparaît que les prescriptions sont concentrées autour de quelques praticiens. Les généralistes prescrivent mais dans quelle mesure ?

Auto-médication

Malgré la généralisation de l'utilisation du produit, le signal d'automédication se poursuit (achat via internet, achat à l'étranger, extrasos). Cela représente 3% des cas notifiés.

: homme de 79 ans bipolaire qui s'automédique à 75 mg/j.

: automédication débutée en Espagne à 25 mg/j jusqu'à 150 mg/j, traitement stoppé par le patient, ce qui a occasionné une rechute, repris progressivement à 150 mg/j.

: possible automédication débutée en Belgique.

: patiente qui a débuté le traitement par baclofène avec le reste du traitement d'un ami, puis qui s'en est procuré en Belgique, avant de s'en faire prescrire en France.

: achat par internet en Inde. Prise avant des soirées pour limiter sa consommation d'alcool.

: traitement débuté à 120 mg/j d'emblée fournis par 1 ami.

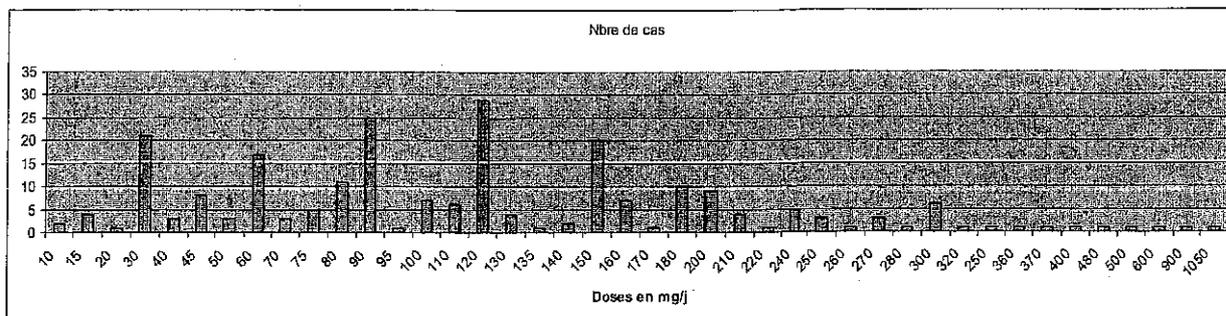
: automédication achat via internet.

Doses utilisées dans le traitement des addictions

Les doses sont toujours aussi hétérogènes.

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

- Minimum : 10 mg/j
- Maximum jusqu'à 400 mg/j
- Médiane : 120 mg/j (n'a pas varié par rapport à la période précédente)
- Moyenne : 135 mg/j (qui a diminué de presque 10 mg/j)



Cas particulier des extradoses

Les patients ressentent parfois le besoin de prendre des extradoses lorsqu'ils ressentent des flashes de craving ou des épisodes de craving plus durables, ou lorsqu'ils sont dans des situations de vulnérabilité. Le but généralement recherché est celui d'une sédation – anxiolyse marquée mais temporaire.

La posologie des extradoses n'est pas du tout standardisée. Mais en toute logique, les extradoses chez les patients prenant 60 mg/j doivent être plus faibles que les extradoses chez un patient traité à 300 mg/j, sous peine de voir se manifester des comas ou des syndromes confusionnels.

Des « flashes » ou ces épisodes de craving trop fréquents doivent faire envisager que la dose plafond n'a pas été atteinte, et doivent inciter les prescripteurs à une augmentation de la posologie journalière.

Néanmoins, dans le cas notifiés, les extradoses décrites sont d'interprétation difficile :

- s'agit-il d'extradoses normales ?
- s'agit-il d'extradoses à visée défonce ?
- s'agit-il d'extradoses un peu trop forte par méconnaissance du produit (erreur médicamenteuse) ?
- s'agit-il d'un véritable geste suicidaire ?

Estimation de la durée de traitement :

Pas de nouvelles données chez Sanofi : 90 j en 2008, 30 j en 2009, 35 j en 2010.

Chez Novartis, elle a pu être estimée pendant la période hiver 2011 - automne 2012 auprès d'un panel de médecins non hospitaliers pour lesquels les durées de prescriptions sont relevées sur toutes leurs ordonnances sur une période donnée. Elle est de 45 jours dans le traitement de l'addiction à l'alcool et de 30 jours dans le traitement des autres addictions.

Mais la conclusion reste la même à savoir que quelle que soit l'indication (spasticité, alcoolisme), on entrevoit des durées de traitement beaucoup plus longues.

3 - Etudes épidémiologiques

Dans le sevrage

Aucune

Dans le maintien de l'abstinence

Référence	Type d'étude	Population	Dose mg/j	Durée j	EI
Rigal (Alcohol Alcohol, 2012)	Ouverte, suivi longitudinal	132	Variable Médiane à 120	Variable	Fréquence globale : 86% 5% d'abandon de traitement 4% diminution de dose Par ordre de fréquence décroissante : Somnolence Insomnie Vertiges Troubles digestifs
De Beurepaire (Frontiers Psy, 2010)	Ouverte, suivi longitudinal	100	Variable Moyenne à 147	Variable	Fréquence globale : 86% 64% somnolence 31% vertiges 18% paresthésies 18% nausées, vomissements 15% troubles sexuels 20% douleur dont 6% céphalées 12% diarrhée, constipation 10% dysphorie 10% perte de poids 9% troubles mnésiques 6% hypomanie, 1% manie franche 7% changement du comportement alimentaire 6% prise de poids 6% sueurs 6% vertiges 5% confusion 3% éruption 3% difficultés respiratoires 3% craving pour le sucre
Corwin (Behav Pharmacol, 2012)	Randomisée en double aveugle en cross over	18	60	48 j	23% fatigue 23% céphalées 23% nausées, vomissements

A noter que les publications de Rigal et de De Beurepaire ont de patients communs, mais que celle De Beurepaire est plus précise et fournit une estimation de certains EI d'intérêt.

Etude de sécurité

Aucune.

Au total, la conclusion demeure la même que celle dans le rapport précédent, à savoir que les essais cliniques conduits à ce jour, concernent de petits effectifs, de relatives faibles doses et une durée de suivi beaucoup trop courte.

4 - Case reports d'effets indésirables

Il s'agit principalement d'intoxications aiguës :

Gégu C, Gagnon N, Schmitt C, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, De Haro L.
[High-dose baclofen treatment-induced overdose in a chronic ethylic patient with renal insufficiency]. *Thérapie*. 2012 Nov-Dec;67(6):529-31.

Rochard N. Intoxication aiguë au baclofène : place de l'EEG et de la baclofénémie ? *J Eur Urg Réa* 2012 24(1) :54-59.

Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol.
Alcohol Alcohol. 2012;47(5):577-80.

Weißhaar GF, Hoemberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath P, Eifinger F, Rotschild M, Roth B, Oberthuer A. Baclofen intoxication : a "fun drug" causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus : a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2012 ; 171(10):1541-7.

5 - Notification spontanée

Nombre total de cas rapportés (N = 263)

Provenance

Au cours de l'année 2012, après dédoublement :

- L'interrogation de la base nationale fait apparaître 201 + 43 = 244 notifications au cours de l'année 2012 avec le baclofène toutes indications confondues, dont 201 cas d'utilisation dans le traitement des addictions

- Sanofi a recueilli 51 cas pour le Baclofène Zentiva

- Novartis a recueilli 11 cas pour le Liorésal

Soit un total de 263 cas d'effets indésirables relatifs au traitement des addictions.

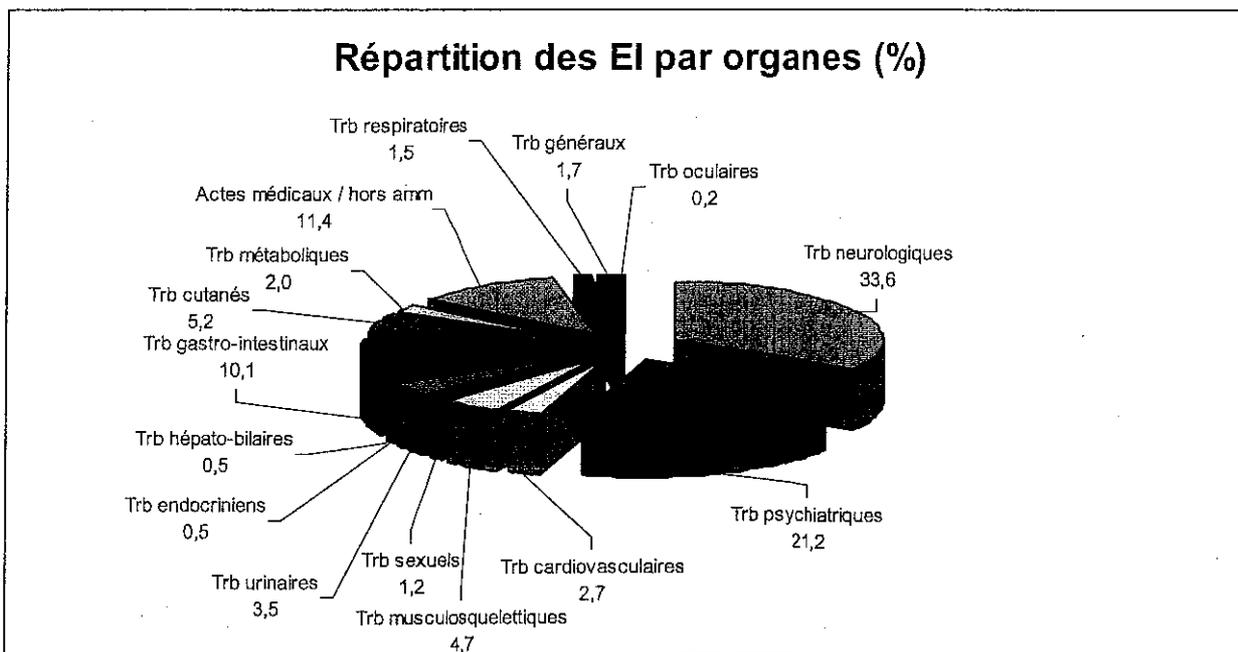
A noter que le CRPV de Lille a reçu 28.5% des cas via le système CAMTEA, soit plus que Novartis et Sanofi réunis.

Gravité

	Total	Non graves	Graves (%)
Base nationale	201	110	91 (45%)
Base nationale sans Lille	126	54	72 (57%)
Lille (système CAMTEA)	75	56	19 (25%)
Sanofi	51	51	0 (0%)
Novartis	11	9	2 (18%)
Total	263	162	77 (32.5%)

Seules les données colligées par les CRPV sont véritablement pertinentes à exploiter. Il faut noter qu'avec le système CAMTEA de prescription pluridisciplinaire lillois on observe moitié moins d'effets indésirables graves de manière statistiquement significative ($\chi^2 = 19.2, p < 0.01$). C'est vraisemblablement un suivi rapproché des malades qui permet d'anticiper et de gérer les EI avant qu'ils ne deviennent graves.

Nombre total d'effets indésirables rapportés (N=405)



Effets sédatifs (n=44)

- : sédation chez un patient traité à 300 mg/j, traitement maintenu.
- : somnolence à 120 mg/j en association avec alprazolam et zopiclone, traitement maintenu.
- : somnolence survenue à 250 mg/j, entraînant une diminution de la dose.
- : somnolence en début de traitement, traitement poursuivi.
- : somnolence en début de traitement à une dose inconnue, traitement maintenu avec augmentation à 210 mg/j.
- : fatigue, somnolence à 100 mg/j. Traitement poursuivi.
- : somnolence ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.
- : somnolence, fatigue, dysarthrie survenues à 90 mg/j. Traitement poursuivi.
- : fatigue, dysarthrie en cours de traitement à 90 mg/j, réintroduction positive.
- : somnolence apparue à 100 mg/j.
- : sédation avec difficultés à trouver les mots apparue en début du traitement, amélioration pendant la phase d'ascension posologique puis réapparition à la dose de 200 mg/j, amélioration suite à une diminution à 150 mg/j.
- : asthénie et troubles attentionnels à 60 mg/j. Poursuite du traitement.
- : somnolence apparue au bout de 3 mois de traitement à 135 mg/j.
- : troubles de l'attention, de la concentration, depuis le début du traitement qui a été poursuivi.
- : sédation survenue dès 30 mg/j, mais le traitement était pris en 1 seule fois le soir. Traitement poursuivi avec fractionnement en 5 prises par jour.
- : légers troubles de la concentration à 30 mg/j. Traitement poursuivi.
- : sédation modérée à 40 mg/j. Amélioration malgré l'augmentation à 60 mg/j.
- : somnolence le soir en début de traitement. Traitement poursuivi.
- : somnolence gênante au quotidien à la posologie de 90 mg/j.
- : Somnolence survenue à 30 mg/j mais dans un contexte de prises irrégulières (donc ne permettant pas l'installation d'une tolérance pharmacodynamique).
- : asthénie, somnolence et endormissement diurne à 50 mg/j.
- : sédation mal supportée dans un contexte de prise irrégulière de 90 mg/j, et de poursuite des alcoolisations.
- : sédation dès le début du traitement. Traitement poursuivi.
- : troubles de l'élocution après chaque prise de 200 mg/j. Traitement poursuivi.
- : troubles de l'élocution apparus à 75 mg/j. Diminution à 60 mg/j.
- : somnolence apparues lors du passage à 90 mg/j. Diminution à 70 mg/j.
- : légère somnolence apparue à 20 mg/j. Traitement poursuivi.
- : ralentissement psychique, troubles de la concentration depuis la mise sous baclofène. Traitement poursuivi.
- : somnolence post-prandiale à 30 mg/j. Augmentation posologique poursuivie.
- : tendance à l'endormissement précoce apparus lors du passage à 80 mg/j.
- : asthénie très importante à chaque augmentation de posologie, et qui a finalement conduit le patient à diminuer la posologie de 60 à 30 mg/j.
- : accès d'asthénie à 30 mg/j. Traitement poursuivi.
- : somnolence apparue à 45 mg/j régressive malgré la poursuite du traitement.

- : état de somnolence depuis la mise sous baclofène. Traitement poursuivi.
- : somnolence apparue lors du passage à 80 mg/j. Traitement poursuivi.
- : enfant de 2 ans qui a ingéré 3 cp destinés à son père. Troubles de la conscience qui ont nécessité une intubation
- : arrêt du traitement au bout de 3 j du fait d'une sédation.
- : somnolence apparue lors du passage à 240 mg/j. Traitement poursuivi.
- : asthénie extrême à 90 mg/j. Réintroduction positive.
- : somnolence à 90 mg/j avec endormissement au volant. Réintroduction positive.
- : somnolence asthénie et insomnie dès le début du traitement, accentuation lors du passage à 60 mg/j. Régression suite à la diminution à 30 mg/j.
- : somnolence avec troubles de l'élocution constatée suite au passage à 60 mg/j. Traitement stoppé.
- : somnolence dès le début du traitement à 20 mg/j. Arrêt du traitement au bout d'1 semaine à la posologie de 80 mg/j (instauration trop rapide). Arrêt du traitement.
- : patient qui abuse du baclofène car persuadé par ses lectures sur internet qu'il lui faut des doses plus fortes pour guérir plus vite. Les obtient en présentant d'anciennes ordonnances. Est monté de lui-même jusqu'à 300 mg/j en 1 mois environ. Il continue de boire car il pense ne pas avoir une dose suffisante de baclofène. Après ingestion, il présente une somnolence diurne est difficilement réveillable.

Les effets sédatifs, largement prévisibles, sont observés, pour des doses très larges de 20 à 300 mg/j avec une médiane à 85 mg/j. On observe une nette augmentation du signal. Il n'y a pas de véritable signal d'interaction avec d'autres psychotropes. Dans les publications ces effets sédatifs concernent entre 23% et 64 % des patients.

Troubles sensitifs et sensoriels (n=24)

- : sensations bizarres au niveau des mains à 150 mg/j. Traitement stoppé.
- : bourdonnement d'oreilles, hypoesthésie des doigts, hypersensibilité des dents à 100 mg/j. Traitement poursuivi.
- : fourmillement des mains apparu dans un contexte d'augmentation rapide des posologies 60 mg/j au bout d'une semaine, traitement poursuivi.
- : fourmillement de la tête et des mains ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.
- : dysgueusie survenu à 80 mg/j ayant conduit à une réduction de dose à 60 mg/j.
- : acouphènes en cours de traitement à 90 mg/j, réintroduction positive.
- : paresthésies des membres inférieurs apparues après plusieurs mois de traitement. Neuropathie diabétique exclue. Traitement poursuivi.
- : paresthésies nocturnes dans les membres réversibles lors du changement de position chez un patient traité à 150 mg/j. Traitement maintenu.
- : acouphènes en début de traitement, résolutifs malgré l'augmentation à 90 mg/j.
- : paresthésies vespérales apparues à 180 mg/j et qui sont devenues gênantes à 200 mg/j. Disparition à 150 mg/j.
- : dysgueusie et paresthésies distales des 4 membres apparues à 150 mg/j. Disparition des paresthésies par la suite, mais apparition d'acouphènes à 240 mg/j.
- : acouphènes chez un patient traité à 80 mg/j, traitement poursuivi.
- : acouphènes qualifiés de non gênants chez un patient traité à 130 mg/j traitement poursuivi.
- : perte d'une partie de l'audition dès le début du traitement puis apparition d'acouphène lors du passage à 80 mg/j. Traitement poursuivi.
- : paresthésies au réveil apparues en début de traitement et qui ont été rapidement réversibles.
- : acouphènes apparus au bout de 3 mois de traitement à 135 mg/j, traitement poursuivi.
- : fourmillement distaux des mains, traitement poursuivi.

- : paresthésies douloureuses des membres supérieurs apparues à 75 mg/j. Diminution à 60 mg/j.
- : acouphènes apparus lors du passage à 90 mg/j. Diminution à 70 mg/j.
- : acouphènes depuis la mise sous traitement. Traitement poursuivi.
- : paresthésie et engourdissement des membres inférieurs lors du passage à 90 mg/j. Traitement poursuivi.
- : acouphènes, paresthésies des membres supérieurs apparus lors de la diminution de posologie de 90 à 60 mg/j.
- : paresthésies mécaniques des bras plus fréquentes la nuit apparues après 2 semaines de traitement à 30 mg/j, traitement poursuivi.
- : paresthésie des membres inférieurs avec perte de la proprioception apparues à 50 mg/j chez une patiente qui a avait déjà présenté cette symptomatologie avant la mise sous baclofène dans la cadre d'un méningiome. Un effet du baclofène sur la « cicatrice » du méningiome est évoqué. Traitement stoppé.

Cet effet indésirable est mentionné au RCP avec une fréquence rare (c'est-à-dire entre 0.01 et 0.1%). Dans la base nationale de pharmacovigilance, il n'y a que 2 cas anciens décrits dans le cadre d'un usage comme antispastique. Aucun cas n'avait été décrit sur la période précédente dans le traitement des addictions.

En ce qui concerne les paresthésies, dans aucun cas on ne retrouve de facteur explicatif tel que la neuropathie diabétique par exemple.

Dans 62% des cas, le traitement est poursuivi et dans 8% il est stoppé.

Sur le plan du mécanisme physiopathologique, des récepteurs GABAB sont présents au niveau du système nerveux périphérique et contribuent à moduler le stimulus nociceptif, et le baclofène a été expérimenté avec un succès mitigé dans les douleurs neuropathiques (Bensmail, Ann Phys Rehab Med, 2009). Donc cet effet peut paraître paradoxal à 1^{ère} vue. Mais le baclofène induirait une inhibition de l'antinociception via un mécanisme central (Gangadharan, Mol Pain, 2009).

Cet effet indésirable est retrouvé dans la série rétrospective sans mention de fréquence (Rigal, Alcohol Alcohol, 2012). Mais sur internet on voit que des chiffres issus de cette même série de patients ont été distillés : très fréquent (donc >10%) sur Medscape, 13 % dans un diaporama présenté par le Dr Pascal Gache, addictologue Suisse.

Dans la série de De Beaurepaire la fréquence atteint 18%.

Il s'agit là d'un tout nouveau signal, que l'on peut qualifier de fort.

Vertiges/ étourdissements / troubles de l'équilibre (n=17)

- : vertiges à 300 mg/j, traitement poursuivi.
- : vertiges ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.
- : vertiges, troubles de l'équilibre en cours de traitement à 90 mg/j, réintroduction positive.
- : vertiges et chute survenus à 90 mg/j dans un contexte de déshydratation, traitement poursuivi.
- : vertiges dès l'instauration du traitement à 15 mg/j qui ont fait stopper le traitement.
- : vertiges ayant conduit à une diminution de dose.
- : vertiges apparus à 100 mg/j, traitement poursuivi.
- : vertiges en début de traitement, résolutifs malgré l'augmentation à 90 mg/j.
- : troubles de l'équilibre apparus en début de traitement mais persistants. Traitement poursuivi.
- : vertiges brefs à 60 mg/j qui ont disparu malgré la poursuite du traitement.
- : vertiges apparus lors du passage à 200mg/j. Traitement poursuivi.
- : vertiges apparus lors du passage à 240 mg/j. Traitement poursuivi.
- : troubles de l'équilibre avec chute et entorse de la cheville survenue à 90 mg/j. Pas de consommation d'alcool. Réintroduction positive.
- : troubles de l'équilibre avec chute à 90 mg/j. Réintroduction positive.
- : vertiges survenus dès 30 mg/j ayant occasionné 3 chutes dont 1 avec un traumatisme crânien. Arrêt ou poursuite du traitement inconnue.
- : vertiges dès le début du traitement à 20 mg/j. Arrêt du traitement au bout d'1 semaine à la posologie de 80 mg/j (instauration trop rapide).

: vertiges survenus lors du passage à 90 mg/j (pris en 1 seule fois le matin). Amélioration avec une répartition en 3 fois pendant la journée.

Dans la série de De Beaurepaire ces effets concernent 6% des patients.

Troubles du sommeil (n=14)

: troubles de l'endormissement, réveil en milieu de nuit chez un patient traité initialement à 300 mg/j et pour lequel la posologie a été diminuée à 240 mg/j (possible syndrome de sevrage).

: dégradation de la qualité du sommeil avec difficultés d'endormissement, réveils précoces, et des cauchemars depuis la mise sous baclofène à 20 puis à 40 mg/j. Poursuite ou arrêt du traitement inconnu.

: insomnie dès l'instauration du traitement à 15 mg/j qui ont fait stopper le traitement.

: insomnie nocturne à la posologie d'entretien de 420 mg/j, doses diminuée progressivement à 80 mg/j.

: cauchemars d'apparition rapide. Réintroduction positive. Jugulés finalement par l'administration d'une faible dose le soir (10 mg).

: troubles du sommeil mal caractérisés à 70 mg/j. Traitement poursuivi.

: insomnie persistante rapportée à 110 mg/j malgré un traitement par alprazolam et zopiclone.

: réveils fréquents en cours de nuit sans impact diurne à 160 mg/j.

: insomnie apparue dès le début du traitement et presque totale à 180 mg/j. Arrêt du traitement.

: insomnie avec impossibilité de se rendormir apparue lors du passage à 200mg/j. Traitement poursuivi.

: insomnie apparue lors du passage à 300 mg/j. Traitement poursuivi.

: insomnie apparue au bout de 3 mois de traitement. Traitement poursuivi sous bromazepam et cyamémazine. Diminution à 150 mg/j.

: insomnie survenue à 350 mg/j et ayant nécessité un traitement par zopiclone (4 à 6 cp/nuit) à laquelle le patient est devenu dépendant.

: insomnie avec pour conséquence une somnolence diurne apparue à 150 mg/j chez un patient traitée pour une anxiété chronique généralisée par quétiapine. Majoration et association à un état d'agitation et des hallucinations visuelles à 200 mg/j. Diminution de la posologie à 100 mg/j, et disparition des symptômes en 48 h. Réascension à 180 mg/j, seule une insomnie contrôlable réapparaît.

On observe une nette augmentation du signal par rapport au à la période précédente. Ces effets paraissent contradictoires avec ce qui est observé expérimentalement avec les agonistes GABA-B à savoir une diminution de la latence d'endormissement et une augmentation du sommeil (Brown, Curr Pharm Des, 2011), et pragmatiquement sur les forums de patients, témoignant de manière assez concordante d'une durée de sommeil raccourcie mais avec une amélioration de la qualité.

Avant de conclure à un effet paradoxal (qui ne veut pas dire grand-chose dans l'absolu), il faudrait essayer de savoir si :

- ces patients sont dans un état pré-hypomaniaque (voir plus loin)
- à fortes doses, le baclofène finit par diminuer le tonus GABA de manière générale. Mais il apparaît que la médiane des doses chez les patients présentant des troubles du sommeil n'est pas différente des autres.

Dans les publications ces effets concernent 26% des patients (Rigal, Fund Clin Pharmacol 2011).

Abaissement du seuil épileptogène en cours de traitement (n=12)

: patient aux antécédents d'encéphalopathie hépatique pour lequel il y a une notion d'arrêt brutal d'un traitement en cours depuis 6 mois (posologie inconnue) ce qui occasionné un sevrage sur le mode hallucinatoire et confusionnel, puis une alternance des phases de somnolence et d'agitation, compliqué secondairement d'un état de mal épileptique. Mais il est apparu que le patient était en insuffisance rénale (créatininémie à 380 µmol/l) et était encore imprégné de baclofène (156 µg/l). Sevrage ? signes d'imprégnation ? Baclofène stoppé.

: crise tonico-clonique suite à une augmentation brutale de posologie à 100 mg/j de la part du patient (sans antécédent épileptique) et poursuite de la consommation d'alcool. Traitement stoppé.

: crises convulsives survenues à la posologie de 270 mg/j à chaque fois dans un contexte de réalcoolisation chez un patient de 46 ans traité par mirtazapine. Diminution à 210 mg/j, mais une nouvelle crise en relation avec le sevrage (alcoolémie négative), puis une autre crise suite à une réalcoolisation. Poursuite du traitement à 180 mg/j.

: myoclonies apparues à 150 mg/j. Traitement poursuivi.

: crise convulsive généralisée survenue à 5 mois de traitement à posologie inconnue et à distance d'arrêt de la consommation alcoolique. Pas d'autre traitement abaissant le seuil épileptogène. Arrêt du traitement.

: myoclonies d'endormissement apparues à 75 mg/j. Traitement poursuivi.

: crise convulsive tonico-clonique survenue au décours d'une réalcoolisation chez un patient aux antécédents de crise convulsive de sevrage éthylique. Traitement poursuivi avec augmentation de la couverture antiépileptique.

: crise convulsive survenue pendant le 1^{er} mois de traitement à posologie inconnue, dans un contexte de prise massive à visée relaxante de l'ensemble de son traitement et de possible diminution de la consommation de BZD. Traitement stoppé.

: crise convulsive survenue après 1 mois de traitement chez un patient aux antécédents d'épilepsie de sevrage alcoolique. Arrêt ou poursuite du traitement inconnue.

: crise convulsive tonico-clonique survenue lors du passage à 120 mg/j chez un patient aux antécédents de comitialité, dans un contexte d'alcoolisation constatée cliniquement. Arrêt ou poursuite du traitement inconnue.

: crise convulsive chez un patient traité habituellement à 200-300 mg/j et qui pris 500 mg d'un coup en association avec de l'alcool. Le motif de cette prise massive est inconnu (TS car le patient a déjà fait des TS ? effet défoncé ?). Arrêt ou poursuite du traitement inconnue.

: convulsions survenues en cours de traitement, sans plus de détail.

On observe une nette augmentation du signal par rapport à la période précédente. Dans 2 cas les patients ont des antécédents de comitialité, dans 2 cas il y a un contexte d'alcoolisation massive, et dans 1 cas l'association des 2 facteurs prédisposants. Pas d'argument pour envisager une participation d'un sevrage alcoolique. Voir la discussion sur la physiopathologie dans le 1^{er} rapport.

Troubles mnésiques (n=7)

: trouble mnésique en début de traitement, traitement poursuivi.

: prise de 300 mg/j chez un patient dont on ignore la posologie de base est inconnue. Etat d'agitation avec incohérence. Amnésie des faits au réveil. Traitement stoppé.

: troubles de la concentration et de la mémoire chez une patiente exempte d'antécédents de ce type. Pas de syndrome dépressif. Abstinentes pour l'alcool. Mais sous oxazepam et zolpidem. Traitement poursuivi.

: troubles de la concentration et de la mémoire depuis le début du traitement. L'ascension posologie a été poursuivie jusqu'à 120 mg/j.

: augmentation de la fréquence des trous de mémoire depuis le début du traitement. Réintroduction positive.

: troubles de la mémoire depuis le début du traitement. Traitement poursuivi.

: majoration de troubles mnésiques préexistants depuis la mise sous traitement. Traitement poursuivi.

Dans 2 cas (28%), on trouve un terrain prédisposé ou un traitement concomitant par BZD.

Cet effet indésirable n'est pas mentionné au RCP, alors que les antagonistes GABA-B sont pré-sentis pour améliorer les performances cognitives par une action au niveau hippocampique (Lasarge, Neurosciences, 2012).

Fréquence de 9% dans la série de De Beaurepaire.

Il faut recommander une évaluation cognitive avant la mise en route du traitement pour ensuite pouvoir apprécier notamment dans quelle mesure la consommation chronique d'alcool, un terrain dépressif ou le baclofène impactent les fonctions cognitives du patient.

Céphalées (n=6):

: céphalée considérée comme supportable, délai inconnu, traitement maintenu.

: céphalées dès l'instauration du traitement à 15 mg/j qui ont fait stopper le traitement.

: céphalées en début de traitement, résolutifs malgré l'augmentation à 90 mg/j.

: céphalées apparues en début de traitement mais persistantes. Traitement poursuivi.

: céphalées lors du passage à 60 mg/j. Réintroduction positive. Bilan neurologique normal.

: céphalées non gênantes. Traitement poursuivi.

Les céphalées observées en début de traitement peuvent être dues à une diminution des apports hydriques consécutifs à une diminution du volume des boissons (pour les buveurs de bière notamment). Fréquence de 6% dans la série de De Beaurepaire.

Syndrome des jambes sans repos (n=5)

: syndrome apparu dans un contexte d'augmentation rapide des posologies 60 mg/j au bout d'une semaine. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: syndrome des jambes sans repos ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.

: syndrome survenu à 80 mg/j ayant conduit à une réduction de dose à 60 mg/j.

: syndrome survenu à la posologie d'entretien de 420 mg/j, doses diminuée progressivement à 80 mg/j.

: syndrome des jambes sans repos constaté au cours d'une hospitalisation pour surdosage. Traitement poursuivi.

Le signal reste constant. Le mécanisme physiopathologique (hypodopaminergie) reste à élucider. Mais il convient de noter que dans les notifications de la période précédente et dans 3 cas présents, il s'agit de cas de patients recueillis à partir d'un questionnaire orienté avec l'item «impatiences» et que les patients ne font peut-être pas bien la différence entre des impatiences et des paresthésies. Ce point devra être l'objet d'une surveillance à l'avenir, afin de statuer véritablement sur sa validité.

Sensation d'ébriété (n=2)

: sensation de pseudo-ébriété post-prandial apparue lors du passage à 90 mg/j. Diminution à 70 mg/j. mais pas de recherche d'effet plaisant. Pas de notion de consommation alcoolique en parallèle. Traitement poursuivi.

: état d'ébriété permanent (avec syndrome dépressif) apparu à 90 mg/j. Diminution à 60 mg/j. Pas de notion de consommation alcoolique en parallèle. Diminution de posologie.

Cet effet est lié à l'activité agoniste du produit. Mais le signal semble faible et constant (1 cas sur la période précédente).

Troubles visuels neurologiques (n=2)

: rétrécissement du champ visuel à 150 mg/j. Traitement stoppé.

: rétrécissement du champ visuel en début de traitement à la posologie de 60 mg/j lors de prise rapprochées toutes les 2 heures. Amélioration avec l'espacement des prises. Le traitement a été ensuite augmenté à 200 mg/j.

La présence de récepteurs GABA-B a pu être objectivée au niveau de la rétine. Ils sont impliqués dans la transmission neuronale (Song, J Physiol, 2010). Il n'y a pas d'argument à ce stade pour envisager un effet de rétinotoxicité comme avec le vigabatrin, inhibiteur de la GABA transaminase.

Mais on note aussi la présence de récepteurs GABA-B dans les voies cérébrales visuelles (Yang et coll., 2001 ; Mykhaylo et coll., 2006). Les effets de libération du GABA par le baclofène sont plus manifestes au niveau du cortex visuel et des voies cérébrales de la vision qu'au niveau de la rétine (Neal et Shah, 1989 ; Yang et coll., 2001 ; Moldavan et coll., 2006).

Ce point devra être l'objet d'une surveillance à l'avenir.

Tremblement (n=1)

: tremblement mal caractérisé (cérébelleux ? extrapyramidal ?) dès l'instauration du traitement à 15 mg/j qui a fait stopper le traitement.

Fausse route (n=1)

: fausse route ayant nécessité l'intervention du SAMU. 120 mg/j.

Encéphalopathie hépatique (n=1):

: encéphalopathie chez un patient cirrhotique traité par baclofène à 30 mg/j (6 jours après le début du traitement) et par furosémide. Découverte d'une insuffisance rénale fonctionnelle qui a pu entraîner une accumulation de baclofène. Traitement stoppé.

Le signal semble relativement constant. Le baclofène est un psychoactif, et comme tout psychoactif, il peut être impliqué dans les décompensations encéphalopathiques aiguës. Mais il n'y a pas d'argument pour envisager que le baclofène aggrave la fonction hépatique chez les patients cirrhotiques (voir troubles hépatiques).

TROUBLES PSYCHIATRIQUES (N=86)

Troubles dépressifs (n=21)

Sans passage à l'acte (n=8)

: humeur dépressive (fatigue et tristesse) après chaque prise de baclofène chez un patient dépressif ayant entraîné l'arrêt. Amélioration en quelques jours.

: majoration d'un syndrome dépressif préexistant sur le mode asthénique chez un patient ayant un traitement de fond par venlafaxine, valpromide, dans un contexte de difficultés conjugales et de sevrage tabagique par varénicline concomitant. Traitement à 80 mg/j. Potentialisation des effets dépressogènes des 2 produits ? Traitement poursuivi.

: fléchissement de l'humeur, chez un patient aux antécédents de dépression, apparu lors du passage à 90 mg/j. Diminution à 70 mg/j.

: fléchissement de l'humeur, aboulie, repli social et idées suicidaires apparues lors de l'augmentation de posologie à 90 mg/j. Diminution à 60 mg/j.

: aggravation d'un état dépressif préexistant depuis la mise sous baclofène. Traitement poursuivi.

: apparition d'idées suicidaires lors du passage à 60 mg/j. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: idées suicidaires (avec pendaison envisagée) constatées suite au passage à 60 mg/j. Traitement stoppé. Amélioration rapide.

: trouble anxio-dépressif majeur dès le début du traitement à 20 mg/j. Arrêt du traitement au bout d'1 semaine à la posologie de 80 mg/j (instauration trop rapide). Amélioration en quelques jours.

Avec passage à l'acte (n=13)

: patiente aux antécédents de trouble bipolaire et de tentative de suicide, traitée habituellement à 120 mg/j, qui a pris volontairement 30 cp d'un coup. Elle a présenté un syndrome confusionnel et une chute qui a occasionné un hématome intracérébral. Traitement stoppé.

: TS par alcool et alprazolam chez un patient traité au long et ayant des antécédents de dépression. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: TS par défenestration et prise de 250 mg/j dans un contexte de difficultés familiales chez une patiente avec antécédents dépressifs traitée au long cours par baclofène. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: TS à 210 mg/j chez un patient sans antécédent dépressif mais dans un contexte de conflit conjugal, de burn out. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: TS chez un patient aux antécédents de dépression survenue à la posologie de 100 mg/j. Reprise du traitement du fait d'un syndrome de sevrage au décours. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: TS 2 mois après le début du traitement chez une patiente aux antécédents de trouble anxio-dépressif. Traitement stoppé.

: TS dans un délai inconnu. Antécédents inconnus. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: TS chez une patiente dépressive traitée au long cours à 100 mg/j. Quantité inconnue. Traitement stoppé

Dont 5 suicides réussis

: il s'agit de l'actualisation d'un cas évoqué dans le précédent rapport. Décès par défenestration suicidaire dans un contexte multifactoriel : rupture amoureuse, deuil, difficultés relationnelles, en cours de traitement à 180 mg/j.

: TS ayant abouti à un coma végétatif post-anoxique chez une patiente traitée habituellement à 160 mg/j aux antécédents de dépression. Prise de nombreux médicaments (tramadol, citalopram, BZD, baclofène).

: suicide à 70 mg/j. Patient traité depuis 1,5 mois. Antécédents inconnus. Circonstances de survenue inconnus.

: Suicide d'un patient aux antécédents de dépression mais jamais passé à l'acte. Le traitement par baclofène a permis une abstinence, et a été diminué de 150 à 30 mg/j. Le patient présente 2 décompensations dépressives, et se suicide au sortir d'une hospitalisation.

: perte de contrôle des consommations à partir de 100 mg/j, augmentation à 320 mg/j. Virage maniaque 3 mois après le début du traitement dans un contexte de diminution des doses de méthadone de la part du patient (insomnie, idées de grandeur, troubles du jugement, désocialisation) conduisant à une HDT. Amélioration en 1,5 mois sous olanzapine et chlorpromazine (refus d'un traitement par lithium) et diminution du baclofène à 120 mg/j. Suicide par défenestration moins d'1 mois après la sortie. Aucun signe de dépression dans un contexte d'aggravation psychique constatée par l'entourage

On observe une très nette augmentation du signal par rapport à la période précédente. Nous ne reviendrons pas sur l'argumentaire physiopathologique (voir rapport précédent). Lorsque l'information est connue, les troubles dépressifs entraînent l'arrêt du traitement dans 37% des cas avec en général, une amélioration rapide à l'arrêt ce qui est chronologiquement en faveur d'une dépression iatrogène et pas en faveur d'une dépression latente. Dans 25% le traitement a été poursuivi à dose équivalente ou diminuée.

On peut envisager que des doses plus fortes prédisposent plus à un passage à l'acte. Il apparaît que la médiane des doses des cas de dépression simple est de 70 mg/j et de 155 mg/j pour les cas avec passage à l'acte, mais la différence des médianes n'est pas significative (les effectifs sont trop faibles).

On ne retrouve aucune estimation de fréquence dans la littérature.

Décompensation maniaque / hypomanie (n=14)

: hyperactivité et hypomanie lors du passage à 120 mg/j. Réduction de la posologie à 80 mg/j et introduction d'un traitement par valpromide.

: introduction de baclofène chez un patient bipolaire traité dans un centre de post-cure. Apparition d'un état maniaque lors du passage à 200 mg/j [exaltation de l'humeur, achats compulsifs]. Arrêt du baclofène.

: euphorie et insomnie chez une patiente aux nombreux antécédents de dépendance (alcool, cocaïne, GHB) traitée à 100 mg/j. Traitement poursuivi.

: patient ayant augmenté de lui-même la dose de 30 à 120 mg/j suite à un conflit. A cette dose, il se sent nerveux et irritable. Puis à la dose d'entretien à 90 mg/j il présente une insomnie, des achats importants une hyperactivité. Décision d'une diminution à 60 mg/j, mais il ne veut pas. Augmente à 120 mg/j. Apparition d'idées suicidaires qui feront introduire du valpromide. Diminution à 20 mg/j sous surveillance.

: lors du passage à 45 mg/j et de l'instauration d'un traitement par escitalopram, apparition d'une agitation, d'une excitation psychique, d'un syndrome de Gilles de la Tourette (avec verbalisation de grossièretés) et de troubles de contrôle des impulsions (paris en ligne sur internet avec perte de 300 euros, visionnage quotidiens de films pornographiques). Ce patient avait déjà présenté ce type de trouble lors d'épisodes dépressifs traités par IRS. Traitement stoppé puis repris à posologie identique avec diminution de la posologie de l'IRS. Interaction baclofène - IRS ?

: insomnie pendant quelques jours puis agitation et délire principalement érotomaniaque (mystique et politique) survenu à 150 mg/j dans un contexte de diminution des posologies. Découverte d'une hyponatrémie qui a été corrigée. Rapidement résolutif sous BZD.

: insomnie, instabilité puis état d'agitation psychomotrice avec hallucinations auditives apparus au bout d'1,5 mois de traitement dans un contexte de poursuite de l'alcool, du cannabis et de prise d'une poudre blanche. Résolution rapide à l'arrêt du traitement et sous loxapine.

: changement de comportement décrit par la famille depuis la mise sous baclofène (hyperactivité, endettement, marginalisation). A 300 mg/j, apparition d'un état d'insomnie totale pendant 72 heures, puis état hypomaniaque avec hyperagitation, mégalomanie prise de risque conduite à 200 km/h, trouble du jugement. Le patient déclare le pas pouvoir arrêter le baclofène qu'il prend pour son effet psychostimulant. Diminution progressive.

: état maniaque apparu plusieurs mois après le début du traitement, chez un patient qui recevait 250 mg/j. Antécédent de dépression, et père d'un fils maniaco-dépressif. Régression rapide de la symptomatologie suite à la diminution du baclofène de moitié (sous valpromide).

: automédication avec ascension posologique rapide à 300 mg/j chez un patient suspect de bipolarité (trouble anxieux généralisé, attaque de panique) traité par valpromide puis lithium. 2 mois après le début du traitement, décompensation maniaque avec insomnie, hyperactivité, dépenses inconsidérées, idées délirantes. Diminution progressive du baclofène.

: désinhibition puis virage maniaque dans un contexte d'augmentation des doses à 150 puis 300 mg/j chez un patient à la recherche d'un effet euphorisant. Arrêt du traitement.

: insomnie, augmentation de l'appétit, état d'excitation avec tachypsychie, logorrhée et agressivité. Hospitalisation en psychiatrie où le traitement est stoppé. Réintroduction positive.

: perte de contrôle des consommations à partir de 100 mg/j, augmentation à 320 mg/j. Virage maniaque 3 mois après le début du traitement dans un contexte de diminution des doses de méthadone de la part du patient (insomnie, idées de grandeur, troubles du jugement, désocialisation) conduisant à une HDT. Amélioration en 1, 5 mois sous olanzapine et chlorpromazine (refus d'un traitement par lithium) et diminution du baclofène à 120 mg/j. Suicide par défenestration moins d'1 mois après la sortie. Aucun signe de dépression dans un contexte d'aggravation psychique constatée par l'entourage.

: virage maniaque (agitation, logorrhée, mégalomanie, conduite manipulatrice) survenu à 300 mg/j chez un patient sans antécédents. Arrêt progressif du traitement.

On note des antécédents ou une forte suspicion de terrain prédisposé dans 28% des cas. Il s'agit là d'un nouveau signal, aucun cas n'ayant été notifié auparavant. La fréquence est de 7% dans la série de De Beaurepaire.

Concernant le mécanisme pharmacologique il reste à être exploré (libération de monoamines dans le système limbique ?)

Désinhibition euphorie (n=4)

- : euphorie associée à une désinhibition en début de traitement, résolutifs malgré l'augmentation à 90 mg/j.
- : désinhibition comportementale en particulier sexuelle, vols et insomnie survenue à 220 mg/j. Patient sans antécédents. Diminution de posologie.
- : logorrhée avec agitation apparues le lendemain du début de traitement à 30 mg/j. réintroduction positive. Traitement poursuivi.
- : aggravation d'une addiction sexuelle préexistante (associée à des troubles obsessionnels compulsifs) lors du passage à 90 mg/j et dans un contexte de poursuite de consommation massive d'alcool. Il passe plus de 10 heures par j à visionner des films pornographiques, à se masturber. Apparition d'une légère tolérance pharmacodynamique au bout d'1 mois. Le patient souhaite continuer son traitement persuadé que ça va passer.

On peut envisager un continuum entre les états de désinhibition et les états (hypo)maniaques, et que des doses plus fortes prédisposent plus à un état maniaque. On peut se demander si le cas de désinhibition comportementale publié par Demigneux (J Clin Psychopharmacol, 2010) évoquée dans le précédent rapport entre dans ce cas de ces réactions hypomaniaques.

Bien que les effectifs soient faibles, il apparait que la médiane des doses des cas de désinhibition est de 90 mg/j et de 150 mg/j pour les cas de virage maniaque, mais la différence des médianes n'est pas significative (test de Fisher $p=1$).

Autres troubles de l'humeur (n=3)

- : irritabilité et sensation de tension nerveuse pendant 1 heure après chaque prise chez un patient à 120 mg/j. Traitement poursuivi.
- : irritabilité à 30 mg/j. Traitement poursuivi.
- : agressivité, angoisse apparues après 1 mois de traitement lors du passage à 45 mg/j. Arrêt du traitement.

Syndrome confusionnel (n=18)

- : augmentation posologique de 70 mg/j d'un coup chez un patient traité à 300 mg/j motivée par une poursuite des alcoolisations massives + prises irrégulières de la part de la patiente. Hospitalisation pour agitation et désorientation temporo-spatiale. Diminution de la posologie.
- : prise de 300 mg/j chez un patient dont on ignore la posologie de base est inconnue. Etat d'agitation avec incohérence. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu. Traitement stoppé.
- : patient aux antécédents d'encéphalopathie hépatique pour lequel il y a une notion d'arrêt brutal d'un traitement en cours depuis 6 mois (posologie inconnue) ce qui occasionné un sevrage sur le mode hallucinatoire et confusionnel, puis une alternance des phases de somnolence et d'agitation, compliqué secondairement d'un état de mal épileptique. Mais il est apparu que le patient était en insuffisance rénale (créatinémie à 380 $\mu\text{mol/l}$) et était encore imprégné de baclofène (156 $\mu\text{g/l}$). Sevrage ? signes d'imprégnation ? Baclofène stoppé.
- : Confusion apparue après 2, 5 mois de traitement à 90 mg/j. Sevrage ? Imprégnation ? Il a été décidé de diminuer les doses. Majoration de la confusion, avec aggravation avec agressivité et zoopsies. Amélioration en 1 mois sous neuroleptiques. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.
- : Hospitalisation pour alternance de confusion et de somnolence chez un patient s'étant vu prescrire 120 mg/j d'emblée. Les symptômes sont apparus dès la 1^{ère} prise de 40 mg. Traitement stoppé.
- : patiente aux antécédents de dépression et de tentative de suicide, traitée habituellement à 120 mg/j, qui a pris volontairement 30 cp d'un coup. Elle a présenté un syndrome confusionnel et une chute qui a occasionné un hématome intracérébral. Traitement stoppé.
- : au cours d'une hospitalisation en soins de suite la patiente a pris en 1 fois toute la dose journalière à 160 mg/j, ce qui a conduit à une somnolence diurne associée à un syndrome confusionnel majeur. Traitement poursuivi.
- : syndrome confusionnel apparu suite à une augmentation brutale de posologie à 100 mg/j de la part du patient et poursuite de la consommation d'alcool. Traitement stoppé.
- : patient qui a de lui-même monté la posologie de 60 à 130 mg/j ce qui occasionné un syndrome confusionnel avec agitation, hyperthermie, myosis, vertiges. Baclofène repris à 60 mg/j puis ascension progressive à 100 mg/j sans problème.

: syndrome confusionnel en association avec un syndrome cérébelleux majeur apparu 1 mois après le début du traitement à 210 mg/j. EEG globalement ralenti. Arrêt progressif qui permet une amélioration cognitive complète, et une diminution du syndrome cérébelleux (pas d'anomalie IRM).

: syndrome confusionnel apparu 1 mois après le passage à 300 mg/j. Traitement diminué de moitié.

: syndrome confusionnel avec hallucinations visuelles lors du passage à 180 mg/j. Diminution à 140 mg/j.

: sevrage douteux sur le mode hallucinatoire et confusionnel survenu 5 jours après l'arrêt chez un patient traité habituellement à 80 mg/j hospitalisé pour une agranulocytose fébrile traitée par fluoroquinolone. Récidive suite à la réintroduction du baclofène à 60 mg/j et dans un contexte d'insuffisance rénale.

: patient traité à 150 mg qui a doublé la dose pour mieux dormir ce qui a occasionné un syndrome confusionnel. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: confusion survenue en cours de traitement, sans plus de détail.

: confusion survenue chez un patient habituellement traité à 150 mg/j dans un contexte de prise massive de lopéramide à 2 fois la dose habituelle, de 100 mg de baclofène et de 8 g de paracétamol (sans hépatite aiguë). Rôle du baclofène douteux. Traitement stoppé.

: confusion apparue 15 j après le début du traitement à 15 mg/j. Traitement par loxapine, bromazepam et arrêt du baclofène.

: confusion, agitation au décours d'un surdosage (circonstance de survenue floues). Traitement stoppé.

Troubles psychotiques (n=6)

: hallucinations et cauchemars de délai inconnu mais s'aggravant avec l'augmentation de dose à 150 mg/j. Traitement poursuivi.

: hallucinations et délire paranoïaque survenu à 180 mg/j plus d'1 an de traitement dans un contexte de poursuite de l'alcool. Traitement stoppé.

: hallucinations visuelles (associées à une dépression) lors du passage à 60 mg/j. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: hallucinations, auditives, visuelles et cinesthésiques lors du passage à 60 mg/j. Régression suite à la diminution à 30 mg/j.

: insomnie avec pour conséquence une somnolence diurne apparue à 150 mg/j chez un patient traitée pour une anxiété chronique généralisée par quétiapine. Majoration et association à un état d'agitation et des hallucinations visuelles à 200 mg/j. Diminution de la posologie à 100 mg/j, et disparition des symptômes en 48 h. Réascension à 180 mg/j, seule une insomnie contrôlable réapparaît.

: hallucinations avec troubles phobiques survenues à 45 mg/j. Traitement stoppé.

Syndrome de sevrage (n=10)

: arrêt brutal d'un traitement à 300 mg/j dans un service d'urgences où le patient avait été admis pour une fracture de la cheville, ce qui a occasionné un sevrage sur le mode hallucinatoire et confusionnel. Traitement par neuroleptique, et BZD avec reprise du baclofène.

: sevrage suite à un arrêt brutal du baclofène pris habituellement à 130 mg/j au cours d'une hospitalisation pour une pneumopathie infectieuse. Sevrage sur le mode hallucinatoire. De nouveau arrêt suite à une hospitalisation pour une tendinopathie aux fluoroquinolones. Nouveau sevrage sur le mode délirium tremens. Le patient était dans une dynamique de réduction de la consommation d'alcool (de 3 à 1 verre par j). Traitement poursuivi.

: syndrome de sevrage sur le mode hallucinatoire au décours d'une intoxication massive (680 mg) chez un patient traité de longue date à 100 mg/j. Réintroduction du traitement.

: syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire au décours d'une intoxication volontaire. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: idées suicidaires apparues 3 j après l'arrêt brutal du traitement alors à 90 mg/j. Reprise du traitement, et de nouveau idées suicidaires à l'arrêt du traitement alors à 130 mg/j.

: idées suicidaires apparues lors de la diminution de 200 à 150 mg/j. Majoration suite à l'arrêt brutal. Traitement non repris.

: sevrage sur le mode rigidité musculaire au décours d'un épisode de surdosage chez un patient traité habituellement à 270 mg/j. Réintroduction à dose plus faible.

: sevrage douteux sur le mode hallucinatoire et confusionnel survenu 5 jours après l'arrêt chez un patient traité habituellement à 80 mg/j hospitalisé pour une agranulocytose fébrile traitée par fluoroquinolone. Récidive suite à la réintroduction du baclofène à 60 mg/j et dans un contexte d'insuffisance rénale.

: syndrome de sevrage sur le mode convulsif confusionnel et hallucinatoire suite à l'arrêt brutal de traitement au cours d'une hospitalisation. Traitement par benzodiazépine. Baclofène non repris.

: syndrome de sevrage le mode hallucinatoire et confusionnel suite à l'arrêt brutal du traitement au décours d'une hospitalisation pour surdosage. Traitement par midazolam.

On observe une nette augmentation du nombre de cas de syndrome de sevrage. Finalement on n'observe qu'1 seul cas de convulsion de sevrage, et aucun signe analogue au sevrage des benzodiazépines (voir discussion du rapport précédent), mais 70% de tableaux confusionnels voire hallucinatoires (se rapprochant en cela du DT alcoolique). Les équipes médicales des disciplines d'urgence et de réanimation doivent être mieux informées de la possibilité de survenue de syndrome de sevrage suite à des intoxications aiguës. La réintroduction de baclofène à la dose basale, lorsqu'elle est connue, permet vraisemblablement une épargne neuroleptique. A noter dans 20% des cas un sevrage sur le mode dépressif, qui apparaît paradoxal.

Abus/dépendance (n=8)

: patient pour lequel une même pharmacie a délivré en mars l'équivalent de 260 mg/j, en avril 310 mg/j, en mai 460 mg/j, en octobre 250 mg/j, en novembre 400 mg/j, en décembre 1450 mg/j. La raison de l'augmentation n'est pas connue. Arrêt ou poursuite du traitement inconnu.

: patiente hospitalisée en psychiatrie pour tentative de sevrage au baclofène qu'elle consomme à 600 mg/j à la recherche volontaire d'une anxiolyse et d'une sédation, dose diminuée à 550 mg/j

: prise de 300 mg/j chez un patient dont on ignore la posologie de base est inconnue. Une envie de défonce est évoquée. Traitement stoppé.

: patient ayant augmenté de lui-même la dose de 30 à 120 mg/j suite à un conflit. A cette dose, il se sent nerveux et irritable. Puis à la dose d'entretien à 90 mg/j il présente une insomnie, des achats importants une hyperactivité. Décision d'une diminution à 60 mg/j, mais il ne veut pas. Augmente à 120 mg/j. Apparition d'idées suicidaires qui feront introduire du valpromide. Diminution à 20 mg/j sous surveillance.

: patient qui déclare ne pas pouvoir arrêter le baclofène qu'il prend pour son effet psychostimulant. Hospitalisé pour une décompensation hypomaniaque. Sevrage en baclofène progressif sous diazépam.

: patient qui observé un effet euphorisant à 30 mg dès le 1^{er} jour et qui est passé le lendemain à 60 mg/j. Montée progressive à 150 puis 300 mg/j. Préfère le princeps au générique. Désinhibition puis virage maniaque. Arrêt du traitement.

: perte de contrôle des consommations à partir de 100 mg/j, augmentation à 320 mg/j. Virage maniaque, puis suicide.

: patient qui abuse du baclofène car persuadé par ses lectures sur internet qu'il lui faut des doses plus fortes pour guérir plus vite. Les obtient en présentant d'anciennes ordonnances. Est monté de lui-même jusqu'à 300 mg/j en 1 mois environ. Il continue de boire car il pense ne pas avoir une dose suffisante de baclofène. Après ingestion, il présente une somnolence diurne est difficilement réveillable.

Dans la moitié des cas, il s'agit de patients en phase maniaque qui veulent poursuivre le traitement car ils croient à tort à un effet psychostimulant du baclofène. Donc chez tout abuseur, il conviendra de rechercher un état (hypo)maniaque.

Mais il n'y a pas à proprement parler de cas de recherche d'un effet flash ou défonce, à ce stade, en particulier chez des patients polydépendants (qui sont plus enclins à consommer de nouveaux psychotropes).

L'augmentation du nombre de cas par rapport à la période précédente nous a fait solliciter le réseau des CEIP-Addictovigilance. Les différents outils de veille du réseau ne montrent pas de signal inquiétant.

	Nombre de cas	
Not's	1	Suspicion de soumission chimique chez une enfant de 7 ans agressée sexuellement par le grand-père qui lui aurait administré 30 mg.
DRAMES	0	
OPPIDUM	0	Aucun signe de détournement de la part des patients suivi en CSAPA. Aucun argument pour retenir un usage autre que l'usage thérapeutique
OSIAP	3	Dans 1 cas il s'agissait d'un

		traitement à visée antispastique car le baclofène était associé à du dantrolène
--	--	---

Néanmoins, un usage récréatif a été décrit dans la littérature dans un groupe d'adolescents (Perry, Pediatrics, 1998) et plus récemment un cas individuel aussi chez un adolescent qui avait des avis sur internet (Wieshaar, Pediatrics, 2012).

Troubles anxieux paradoxaux (n= 3)

: trouble anxieux survenu rapidement après le début de traitement. Traitement poursuivi

: anxiété et excitabilité apparues à 45 mg/j. Arrêt du traitement pendant 1 semaine, mais poursuivi.

: attaque de panique avec sensation de mort imminente et HTA et tachycardie. Traitement stoppé. Réintroduction positive.

Inclassable (n=1)

: agitation, mouvement anormaux et troubles du comportement chez un patient de 55 ans qui s'était vu prescrire 30 mg/j mais qui a doublé d'emblée la dose (60 mg/j). Troubles apparus au bout de 72 heures.

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX (n= 41)

Troubles digestifs (n=25)

- élevé.
- : hémorragie digestive chez un patient de 79 ans un patient sous AVK pour une EP dans un contexte d'INR
 - : anorexie, constipation à 150 mg/j.
 - : alternance diarrhée-constipation chez un sujet de 25 ans
 - : vomissement, diarrhées ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.
 - : diarrhée survenue à 80 mg/j ayant conduit à une réduction de dose à 60 mg/j.
 - : constipation en cours de traitement à 90 mg/j, réintroduction positive.
 - : nausées dès l'instauration du traitement à 15 mg/j qui ont fait stopper le traitement.
 - : nausées et vomissements ayant conduit à une diminution de dose.
 - : nausées, vomissement, reflux gastrique, douleurs abdominales chez une patiente boulimique traitée depuis plusieurs mois. Bilan de gastroparésie diabétique en cours.
 - : nausées très gênantes qui ont fait interrompre rapidement le traitement. Reprise à 15 mg/j, avec réapparition dès 60 mg/j mais la patiente la prenait en 1 seule fois. La posologie a de nouveau été diminuée à 15 mg 3 fois par j.
 - : vomissements survenue dès 30 mg/j, mais le traitement était pris en 1 seule fois le soir. Traitement poursuivi avec fractionnement en 5 prises par jour.
 - : diarrhée et vomissements survenus à 30 mg/j, résolutifs malgré la poursuite du traitement.
 - : nausées, vomissements dès le début du traitement. Traitement poursuivi.
 - : douleurs abdominales à 60 mg/j. Traitement poursuivi sous oméprazole.
 - : nausées occasionnelles, diarrhées, douleurs et ballonnements abdominaux depuis la mise sous baclofène. Traitement poursuivi.
 - : alternance diarrhée-constipation non gênante. Traitement poursuivi.
 - : diarrhées et douleurs abdominales très importantes pendant la 1^{ère} semaine de traitement. Régression malgré la poursuite du traitement à 45 mg/j.
 - : anorexie depuis le début du traitement. Traitement poursuivi.
 - : anorexie à 30 mg/j. Traitement poursuivi.
 - 38 : diarrhées et douleurs abdominales apparues à 45 mg/j régressive malgré la poursuite du traitement.
 - : Nausées apparues à 90 mg/j. Réintroduction positive.
 - : ballonnements et anorexie à 30 mg/j.
 - : nausées et vomissements dès le début du traitement à 20 mg/j. Arrêt du traitement au bout d'1 semaine à la posologie de 80 mg/j (instauration trop rapide).
 - : diarrhées (avec hyperéosinophile à 2.2 G/l) survenues 3 mois après le début du traitement (à 120 mg/j). Traitement poursuivi.
 - : diarrhées et douleurs abdominales survenus chez un patient habituellement traité à 90 mg/j et traité par céfixime. Reprise du baclofène sans problème. Rôle du baclofène douteux.
 - : nausées apparues lors du passage de 130 à 240 mg/j. Amélioration suite à une diminution à 120 mg/j.

Ces effets concernent entre 19% et 23% des patients dans la littérature.

Sécheresse buccale (n= 16)

- : xérostomie apparue dès J1 à 15 mg/j, associé à de l'hydroxyzine. Traitement par un substitut salivaire.
- : xérostomie ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.
- : xérostomie survenue à 80 mg/j ayant conduit à une réduction de dose à 60 mg/j.

- : xérostomie survenue à 90 mg/j. Traitement poursuivi.
- : xérostomie dès l'instauration du traitement à 15 mg/j qui ont fait stopper le traitement.
- : xérostomie à la posologie d'entretien de 420 mg/j, doses diminuée progressivement à 80 mg/j.
- : xérostomie matinale à 70 mg/j.
- : xérostomie à 100 mg/j.
- : xérostomie observée à 90 mg/j. Le patient boit 5 l/j mais de boissons sucrées, ce qui a participé à une prise de poids.
- : xérostomie apparue à 150 mg/j.
- : xérostomie apparue au bout de 3 mois de traitement à 135 mg/j.
- : xérostomie apparue à 20 mg/j. Traitement poursuivi.
- : xérostomie apparue à 45 mg/j. Arrêt du traitement pendant 1 semaine, mais poursuivi.
- : xérostomie non gênante. Traitement poursuivi.
- : xérostomie apparue dès le début du traitement. Posologie augmentée à 80 mg/j.
- : xérostomie apparue à 45 mg/j non régressive malgré la poursuite du traitement.

Seul 2 cas avaient été décrits sur la période précédente. Il s'agit là d'un nouveau signal. Le mécanisme pharmacologique reste à élucider. A noter que dans le RCP du générique est il fait mention d'hypersialorrhée en cas de surdosage...

TROUBLES CUTANES (n=21)

Eruptions (n=11)

- 15 mg/j : pustulose faciale apparue quelques jours après le début du traitement à 30 mg/j, diminution de la dose à
- : rash généralisé au bout de 3 mois de traitement
- : urticaire survenue le lendemain du début du baclofène à 30 mg/j. traitement poursuivi sous antihistaminique
- : éruption cutanée mal définie. Traitement poursuivi.
- : éruption cutanée mal définie en cours de traitement à 90 mg/j, réintroduction positive.
- : érythème généralisé prurigineux survenu suite à un doublement de la dose à l'initiative de la patiente (de 30 à 60 mg/j). Amélioration à l'arrêt. Reprise à 30 mg/j sans problème.
- : éruption psoriasiforme du cuir chevelu.
- : prurit depuis le début du traitement. Traitement poursuivi.
- : éruption érythémato-pustuleuse non gênante apparue à 75 mg/j. Traitement poursuivi.
- : aggravation d'un psoriasis préexistant avec l'augmentation des posologies de baclofène, et surtout lors du passage de 80 à 120 mg/j. Traitement poursuivi.
- : DRESS à la lamotrigine, rôle du baclofène très peu probable.

Comme dans le précédent rapport, la variété des présentations cliniques ne fait globalement pas retenir une origine médicamenteuse et les facteurs confondants ne font pas envisager le baclofène comme un allergène ou un toxique cutané.
Fréquence de 3% dans la série de De Beurepaire.

Sudation excessive (n=10)

- : Odeur corporelle embarrassante à la posologie de 60 mg/j
- : sueur à 30 mg/j, traitement maintenu
- : sudation excessive survenue à 80 mg/j ayant conduit à une réduction de dose à 60 mg/j.

- : sudation excessive à la posologie d'entretien de 420 mg/j, dose diminuée progressivement à 80 mg/j.
- : sueurs apparues depuis le début du traitement. Traitement poursuivi à 110 mg/j.
- : sueurs apparues à 100 mg/j.
- : sueurs rapportées à 110 mg/j.
- : rares épisodes de sueurs en début de traitement. Traitement poursuivi.
- : sueurs importantes apparues à 20 mg/j. Traitement poursuivi.
- : sueurs nocturnes non gênantes. Traitement poursuivi.

Ces cas de sueurs ne semblent pas être associés à des bouffées vasomotrices. La sudation excessive peut apparaître comme un effet paradoxal du baclofène qui est parfois proposé dans les dysautonomies en relation avec un traumatisme crânien (Hocrau, Brain Injur, 2012).
Fréquence de 6% dans la série de De Beaurepaire.

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES (N=19)

Hypotonie musculaire (n=9)

- / 60 mg/j : fatigue et fonte musculaire chez un patient porteur d'anticorps anti-muscle-lisse positifs, traitement maintenu.
- : faiblesse musculaire à 120 mg ayant conduit à diminuer à 80 mg/j.
- : faiblesse musculaire apparue dans un contexte d'augmentation rapide des posologies 60 mg/j au bout d'une semaine.
- : hypotonie musculaire non gênante chez un patient traité à 45 mg/j.
- : diminution non gênante de la force musculaire persistante à la posologie de 90 mg/j.
- : faiblesse musculaire et difficultés à marcher depuis le début du traitement. Traitement poursuivi.
- : douleurs musculaires à la marche qualifiées de tolérables à 30 mg/j. Traitement poursuivi.
- : fatigabilité musculaire apparue dès le début du traitement. Posologie augmentée à 80 mg/j.
- : faiblesse musculaire chez un patient ayant stoppé son traitement à 150 mg/j pendant 5 jours, et qui l'a repris d'emblée à la même. Ce patient qui pratiquait habituellement la musculation 2 à 4 heures par j a été obligé de stopper son entraînement au bout de 10 min. Traitement poursuivi.

Autres troubles musculaires (n=8)

- : myalgie chez un patient sous statine, délai inconnu, dose inconnue, maintien du traitement.
- : spasmes musculaires en cours de traitement à 90 mg/j, réintroduction positive.
- : courbatures musculaires apparues à 200mg/j. Traitement poursuivi
- : douleurs musculaires diffuses apparues lors du passage à 200 mg/j. Diminution à 150 mg/j.
- : courbatures et tensions musculaires apparues à 270 mg/j. Régression avec une diminution de posologie.
- : contractures musculaires, trismus et myoclonies apparues lors du passage de 130 à 240 mg/j. Amélioration suite à une diminution à 120 mg/j.
- : myalgies diffuses et rhabdomyolyse survenues à la dose plateau de 130 mg/j, dans un contexte d'introduction récente d'escitalopram (syndrome sérotoninergique a minima ?). Amélioration en 15 j à l'arrêt.
- : myalgies

Ces effets sont paradoxaux et difficilement explicable sur le plan physiopathologique en l'état.

Troubles ligamentaires (n=2)

- : rupture ligamentaire du biceps lors d'un match de tennis. Absence d'argument pharmacologique.
- : luxation du genou suite à un faux mouvement survenue à 60 mg/j. Myorelaxation excessive ?

TROUBLES URINAIRES (n=14)

- : difficultés pour uriner chez un homme de 46 ans traité à 120 mg ayant conduit à diminuer à 80 mg/j.
- : difficultés pour uriner chez une femme de 49 ans. Traitement poursuivi.
- : difficultés pour uriner survenue à 80 mg/j ayant conduit à une réduction de dose à 60 mg/j, chez un homme de 29 ans.
- : difficultés à uriner à la posologie d'entretien de 420 mg/j, doses diminuée progressivement à 80 mg/j.
- : impériosités mictionnelles et fuites urinaires chez un homme de 56 ans, apparues à 80 mg/j. Infection urinaire et trouble prostatique exclus. Poursuite de l'ascension posologie et disparition spontanée.
- majoration d'impériosités mictionnelles pré-existantes depuis la mise sous traitement. Traitement poursuivi.
- impériosités mictionnelles non gênantes chez une femme. Traitement poursuivi.
- : pollakiurie nocturne et diurne apparues dès le début du traitement. Posologie augmentée à 80 mg/j.
- : pollakiurie (15/j) apparue à 90 mg/j. Bilan hépatique et rénal normaux. Traitement poursuivi.
- : aggravation d'une pollakiurie peu gênante apparue après 2 semaines de traitement à 30 mg/j. Pas de polydipsie. En relation avec une myorelaxation ?
- : crise convulsive survenue à 70 mg/j 2 mois après le début du traitement qui était encore en cours de titration. Découverte d'une IRA qui s'améliore avec une réhydratation. Le baclofène est stoppé puis repris à posologie croissante et de nouveau la créatininémie augmente. Découverte d'un globe vésical avec dilatation pyelocalicielle. Le bilan étiologique est négatif. La responsabilité du baclofène est retenue. Traitement arrêté progressivement.
- : incontinence urinaire et fécale en début de traitement chez un homme de 45 ans. Une myorelaxation excessive est évoquée. Régression à l'arrêt du traitement.
- : incontinence urinaire apparue chez une femme lors du passage à 200 mg/j. Diminution à 150 mg/j.
- : incontinence urinaire apparue chez un homme de 43 ans lors du passage à 140 mg/j. diminution à 90 mg/j. Réapparition lors d'un réascension posologique.

Les impériosités et les pollakiuries peuvent s'expliquer par la présence de récepteurs GABA-B au niveau du sphincter vésical. Le baclofène diminue le tonus sphinctérien vésical (Takeda et coll., 2010), ce qui permet une meilleure évacuation vésicale chez les patients paraplégiques. Mais cela peut aussi s'expliquer par un relâchement musculaire du plancher pelvien.

En ce qui concerne les difficultés mictionnelles et le globe, cela peut s'expliquer par le fait que le baclofène peut aussi inhiber la contraction vésicale, ce qui est parfois utilisé chez les patients ayant une lésion médullaire (Miyazato et coll., 2010).

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES (N=11)

Troubles du rythme cardiaque (n=2)

- : bradycardie à 40 et hypertension artérielle à 170/10 mmHg chez un patient traité à 45 mg/j. A toujours été bradycarde a posteriori.
- : bradycardie à 60 mg/j. Traitement poursuivi.

Troubles tensionnels (n=5)

- : hypotension ayant nécessité de diminuer la posologie à 160 mg/j.
- : Hypertension artérielle à 180/10 suite à l'introduction de 30 mg/j, mise en route d'un traitement par ARA2. Poursuite de l'ascension posologie jusqu'à 90 mg/j.
- : Hypotension artérielle (TAS à 90 mmHg) à 40 mg/j. Augmentation à 60 mg/j sous heptaminol.
- : vertiges en relation avec un orthostatisme qualifiés de peu gênants. Traitement poursuivi.
- : hypotension orthostatique avec chute et traumatisme facial lors du passage à 120 mg/j. Traitement repris le lendemain à la même posologie sans récurrence.

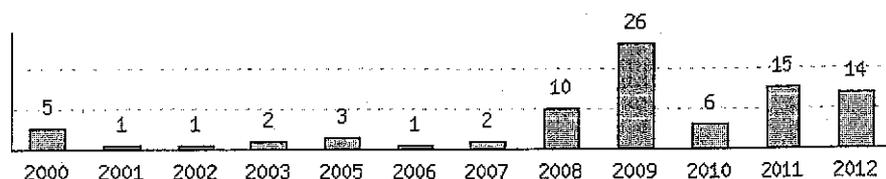
Allongement du QT (n=2)

:: QT allongé et pouls à 54 au décours d'un surdosage.

: TS 2 mois après le début du traitement. Prise de 700 mg baclofène, de bromazepam, de rispéridone, et de budésonide. Hypotension, myosis, puis coma en relation avec une anoxie, épilepsie. Evolution vers un allongement du QT, une labilité tensionnelle avec accès hypertensifs majeurs, et une polyurie à 25 l/j. Épuration extra-rénale permettant un réveil progressif à partir de J7 et une extubation à J10.

Les cas ne sont pas suffisamment détaillés pour retenir formellement le seul rôle du baclofène. Il n'y a aucun cas rapporté en notification spontanée pour l'instant, ni aucun cas répertorié dans la base nord américaine QT drugs. Néanmoins des troubles de la conduction avec allongement du QT ont été décrits anciennement dans la littérature (Nugent, Clin Tox. 1986). Une extraction issue de la base de la FDA trouvée sur le site ehealthme.com montre une augmentation des signalements :

Trend of "Electrocardiogram qt prolonged in Baclofen" reports



Ce point devra être surveillé à l'avenir.

Autres (n=2)

: douleur précordiale constrictive apparue à 80 mg/j au moment où le patient fumait du cannabis. Traitement poursuivi. Le rôle du cannabis est prépondérant.

: choc cardiogénique chez une patiente traitée au long cours avec des antécédents cardiaques lourds (infarctus avec FEVG à 44%). Rôle du baclofène douteux.

TROUBLES METABOLIQUES (n=8)

Hypertriglycéridémie (n=3)

: Pancréatite survenue 1 semaine après l'introduction de baclofène. Pas d'intoxication alcoolique aiguë récente. Hypertriglycéridémie à 7.5 g/l. Baclofène stoppé.

: pancréatite 1 mois après le début du traitement. Mise en évidence d'un hypertriglycéridémie à 16 g/l et d'un diabète dans un contexte de consommation de 5 l de boissons sucrées par jour. Avait une hypertriglycéridémie auparavant.

: hypertriglycéridémie à 30N, 3 mois après la mise sous baclofène à 240 mg/j et 3 semaines après l'ajout de rispéridone. 4 mois plus le cholestérol total à 3N et le patient a pris 15 kg. Arrêt des 2 traitements.

Pas d'argument pharmacologique pour envisager une hypertriglycéridémie induite par le baclofène pour l'instant.

Effets sur la glycémie (n=2)

: Hypoglycémie survenue après 3 mois de traitement chez un patient diabétique de type 2 qualifié de léger. Le reste du traitement n'est pas connu

: hyperglycémie apparue 15 j après le début du traitement dans un contexte d'hépatite alcoolique aiguë et do-infection VHC. Traitement par insuline et arrêt du baclofène.

Discussion à partir de l'article

Effets sur le poids (n=3)

: prise de 4 kg en 4 mois de traitement à 45 mg/j

: prise de poids importante depuis l'introduction du baclofène chez un patient obèse, dans un contexte de traitement par cyamémazine, et de xérostomie le conduisant à boire 5 l/j de boissons sucrées.

: perte de 2 kg à 150 mg/j.

Les prises de poids peuvent paraître paradoxales, dans la mesure où la diminution de la consommation d'alcool, permet une diminution des apports caloriques.

Fréquence de 6% dans la série de De Beaurepaire.

TROUBLES RESPIRATOIRES (N=6)

Syndrome d'apnée du sommeil (n=2)

: majoration d'une apnée du sommeil pré-existante avec ronflements apparus dès le début du traitement. Posologie augmentée à 80 mg/j.

: probable syndrome d'apnée du sommeil (dyspnée de repos en décubitus et réveils nocturnes) survenue 1 mois après l'introduction du traitement à 120 mg/j d'emblée. Evolution favorable à l'arrêt.

Il s'agit d'un nouveau signal. Cela peut s'expliquer par un relâchement musculaire au niveau du carrefour oropharyngé.

Troubles pulmonaires (n=4)

: probable pneumopathie d'inhalation post-intoxication alcoolique aiguë (biais protopathique, le baclofène ayant été introduit au décours immédiat de cette intoxication). Arrêt du baclofène.

: prise de 300 mg/j chez un patient dont on ignore la posologie de base est inconnue. Tableau d'agitation compliqué d'une pneumopathie d'inhalation. Traitement stoppé.

: toux apparue à 45 mg/j. Arrêt du traitement pendant 1 semaine, mais poursuivi.

: pneumopathie bilatérale hypoxémiante d'origine indéterminée survenue 3 mois après le début du traitement à la posologie.

TROUBLES SEXUELS (N=5)

: trouble de l'érection à 150 mg/j.

: troubles de l'érection à 60 mg/j. Arrêt du traitement.

: troubles complexes de la fonction sexuelle (non précisés) chez un homme de 44 ans.

: majoration des troubles de la libido et de l'érection préexistant avant le début du traitement.

: troubles de l'érection depuis la mise sous baclofène. Traitement poursuivi.

Ces troubles peuvent s'expliquer 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 ENDOCRINIENS (N=2)

Diabète insipide (n=2)

: polyurie jusqu'à 8 l/j au décours d'un surdosage ayant nécessité plusieurs injection de desmopressine.

: TS 2 mois après le début du traitement. Prise de 700 mg baclofène, de bromazepam, de rispéridone, et de budésonide. Hypotension, myosis, puis coma en relation avec une anoxie, épilepsie. Evolution vers un allongement du QT, une labilité tensionnelle avec accès hypertensifs majeurs, et une polyurie à 25 l/j. Epuratation extra-rénale permettant un réveil progressif à partir de J7 et une exubation à J10.

Un cas similaire a été décrit (Silversides JA, Diabetes insipidus following overdose of baclofen and quetiapine, Anaesth Intensive Care, 2009). Il s'agit vraisemblablement d'un diabète d'origine centrale car par 2 fois une amélioration a été constatée suite à l'administration de desmopressine.

L'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine a un rôle majeur dans la régulation osmotique de tous les mammifères. Il existe des récepteurs GABA B 1 et 2 au niveau des neurones des noyaux supraoptiques et paraventriculaires sécrétant l'ADH (Slugg et coll, 2003) : le baclofène, via son agonisme des récepteurs GABA B, inhibe les neurones magnocellulaires de ces noyaux chez le Cobaye : cet effet est dose-dépendant. L'injection intra-cérébrale (région antéro-ventrale du 3^{ème} Ventricule) de baclofène chez le Rat (Yamaguchi et Yamadab, 2008) abolit l'élévation d'ADH induite par une solution intraveineuse de soluté hypertonique : c'est un argument pour une inhibition tonique par les récepteurs GABA B de la sécrétion d'ADH. Il y a donc des arguments pharmacologiques pour estimer que le baclofène puisse interférer avec la sécrétion d'ADH. La rareté de survenue notifiée d'un diabète insipide sous baclofène est probablement liée à un mécanisme physiopathologique dose-dépendant ne survenant que pour des posologies élevées ou des doses toxiques : néanmoins, d'autres facteurs associés pouvant favoriser cet effet indésirable doivent être recherchés, en particulier, une intoxication associée à

des agonistes GABA A ergiques (benzodiazépines) : en effet, le GABA induit une inhibition, souvent transitoire, de la libération d'ADH (Bisset et coll., 1990), notamment en conditions hypo-osmotiques (Wang et coll., 2013).

TROUBLES HEPATOBILIAIRES (N=2)

: cholestase survenue lors du passage de 15 à 20 mg/j soit 15 après le début du traitement. Amélioration en 15 jours à l'arrêt. Aucun bilan étiologique effectué.

: élévation des transaminases 2 mois après le début du traitement associé à de l'agomélatine. Echographie abdominale normale. Arrêt des 2 traitements puis reprise de l'agomélatine. Evolution inconnue.

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 OCULAIRES (N= 1)

: corps flottants oculaires qui apparaissent 30 minutes après la prise et qui persistent 1h30.

TROUBLES GENERAUX (N=7)

Syndrome oedémateux (n= 5)

: syndrome oedémateux général (sauf face) apparu à 150 mg/j. Hypothyroïdie retrouvée a posteriori.

: oedèmes bilatéraux des pieds survenus 1 mois après le début du traitement. Bilan cardiaque, respiratoire, rénal normaux.

: apparition d'oedème des membres inférieurs à 45 mg/j. Bilan cardiaque, hépatique, et rénaux normaux. Disparition en 4 j après l'arrêt du baclofène.

: oedèmes importants et douloureux apparus à 60 mg/j. Amélioration suite à une pause dans l'augmentation posologique. Augmentation posologique reprise.

: oedèmes des membres inférieurs à 70 mg/j. Traitement poursuivi.

Quelques cas avaient été décrit précédemment dans le cadre d'une utilisation comme antispastique. Le mécanisme pharmacologique reste à élucider (vasodilatation excessive ? syndrome de fuite capillaire ?)

Décès inexplicable (n=1)

: patient de 49 ans traité habituellement à 200 mg/j retrouvé mort à son domicile. Pas d'autopsie pratiquée.

Soif augmentée (n=1)

: sensation de soif depuis la prise de 90 mg/j une sensation de soif non gênante, mais l'obligeant à ingérer 3 l/j.

Il peut s'agir soit d'une xérostomie, soit d'un diabète insipide non encore explorés.

ACTES MEDICAUX (N=46)

Usage hors AMM (n=46)

Il s'agit des signalements de mésusage, sans effet indésirable associé : 46 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 ces patients sous baclofène haute dose n'ont pas d'EI. Dans cette population la dose moyenne est de 225 mg/j et la dose médiane de 150 mg/j/ (minimale 10 ; maximale 360).

Il est apparu important de recatégoriser comme suit les effets observés pour mieux rendre compte de certains problèmes évitables.

Erreurs médicamenteuses (n=19)

: augmentation posologique de 70 mg/j d'un coup chez un patient traité à 300 mg/j motivée par une poursuite des alcoolisations massives + prises irrégulières de la part de la patiente. Hospitalisation pour agitation et désorientation temporo-spatiale. Diminution de la posologie.

: patient traité à 300 mg/j qui a augmenté de lui-même la posologie à 480 mg/j. Fracture de la cheville 15 jours après le retour à la posologie de 300 mg/j. L'équipe des urgences a stoppé brutalement le traitement ce qui a occasionné un sevrage sur le mode hallucinatoire et confusionnel. Reprise du baclofène.

: Hospitalisation pour alternance de confusion et de somnolence chez un patient s'étant vu prescrire 120 mg/j d'emblée. Les symptômes sont apparus dès la 1^{ère} prise de 40 mg.

: au cours d'une hospitalisation en soins de suite la patiente a pris en 1 fois toute la dose journalière à 160 mg/j, ce qui a conduit à une somnolence diurne associée à un syndrome confusionnel majeur.

: érythème généralisé prurigineux survenu suite à un doublement de la dose à l'initiative de la patiente (de 30 à 60 mg/j).

: somnolence diurne suite à la prise de la dose journalière de 420 mg d'un seul coup à l'initiative du patient.

: sevrage suite à un arrêt brutal du baclofène pris habituellement à 130 mg/j au cours d'une hospitalisation pour une pneumopathie infectieuse. Sevrage sur le mode hallucinatoire. De nouveau arrêt suite à une hospitalisation pour une tendinopathie aux fluoroquinolones. Nouveau sevrage sur le mode délirium tremens. Le patient était dans une dynamique de réduction de la consommation d'alcool (de 3 à 1 verre par j).

: agitation, mouvement anormaux et troubles du comportement chez un patient de 55 ans qui s'était vu prescrire 30 mg/j mais qui a doublé d'emblée la dose (60 mg/j). Troubles apparus au bout de 72 heures.

: patient qui a de lui-même monté la posologie de 60 à 130 mg/j ce qui occasionné un syndrome confusionnel avec agitation, hyperthermie, myosis, vertiges. Baclofène repris à 60 mg/j puis ascension progressive à 100 mg/j sans problème.

: patient traité à 60 mg/j qui a pris d'un coup 170 mg lors d'un craving important ce qui a occasionné des nausées, tremblements, et un état paranoïaque pendant 2 heures, puis des myalgies, douleurs rotuliennes dans les jours suivants.

: sédation survenue dès 30 mg/j, mais le traitement était pris en 1 seule fois le soir. Traitement poursuivi avec fractionnement en 5 prises par jour.

: Somnolence survenue à 30 mg/j mais dans un contexte de prises irrégulières (donc ne permettant pas l'installation d'une tolérance pharmacodynamique).

: sédation mal supportée dans un contexte de prise irrégulière de 90 mg/j, et de poursuite des alcoolisations.

: état confusionnel apparu lors d'un doublement de dose (90 à 180 mg/j) dans un contexte de prise irrégulière et de rechute alcoolique.

: traitement débuté à 120 mg/j d'emblée fournis par 1 ami.

: vertiges survenus lors du passage à 90 mg/j (pris en 1 seule fois le matin). Amélioration avec une répartition en 3 fois pendant la journée.

: traitement pris au long cours en 1 prise journalière (80 mg/j sans symptôme a priori).

: patient traité à 150 mg qui a doublé la dose pour mieux dormir ce qui a occasionné un syndrome confusionnel.

: automédication avec prise brutale de 50 mg (non confirmée par le dosage de baclofène plasmatique) avec symptômes musculaires, agitation, syndrome confusionnel

Ces erreurs révèlent un défaut d'information des patients mais aussi des équipes sur les modalités de traitement par baclofène.

Accidents (n=11)

: patient traité à 300 mg/j qui a fait un malaise sans perte de connaissance qui a occasionné une fracture de la cheville. Pas de prise concomitante d'alcool. Reprise du baclofène.

: vertiges et chute survenus à 90 mg/j dans un contexte de déshydratation.

: patiente aux antécédents de dépression et de tentative de suicide, traitée habituellement à 120 mg/j, qui a pris volontairement 30 cp d'un coup. Elle a présenté un syndrome confusionnel et une chute qui a occasionné un hématome intracérébral.

: troubles de l'équilibre avec chute et entorse de la cheville survenue à 90 mg/j. Pas de consommation d'alcool. Traitement stoppé.

: troubles de l'équilibre avec chute à 90 mg/j.

: somnolence à 90 mg/j avec endormissement au volant.

: vertiges survenus dès 30 mg/j ayant occasionné 3 chutes dont 1 avec un traumatisme crânien.

: 2 chutes à 60 mg/j dont l'1 ayant occasionné une fracture de côtes. Traitement poursuivi.

: chute dans un contexte d'alcoolisation puis endormissement du soleil pendant 1h occasionnant un coup de soleil avec brûlure au 2nd degré.

: à la posologie de 90 mg/j, chute dans l'escalier dans un contexte d'alcoolisation.

: hypotension orthostatique avec chute et traumatisme facial lors du passage à 120 mg/j. Traitement repris le lendemain à la même posologie sans récurrence.

Il s'agit là d'un tout nouveau signal, même s'il était largement prévisible. Il est intéressant de noter que l'alcool n'est impliqué que dans 18,2% des cas.

Interactions baclofène – alcool (n=11):

: prise concomitante de baclofène de cyamémazine et de venlafaxine en association avec 1 bouteille de vodka et des bières dans un contexte de dispute familiale entraînant un errance de la rue et une amnésie antérograde de 3 jours.

: syndrome confusionnel, crise tonico-clonique, et polyurie jusqu'à 8 l/j au décours d'un surdosage.

: TS 2 mois après le début du traitement. Prise de 700 mg baclofène, de bromazepam, de rispéridone, et de budésônide. Hypotension, myosis, puis coma en relation avec une anoxie, épilepsie. Evolution vers un allongement du QT, une labilité tensionnelle avec accès hypertensifs majeurs, et une polyurie à 25 l/j. Epuration extra-rénale permettant un réveil progressif à partir de J7 et une extubation à J10.

: crises convulsives survenues à la posologie de 270 mg/j à chaque fois dans un contexte de réalcoolisation chez un patient de 46 ans traité par mirtazapine. Diminution à 210 mg/j, mais une nouvelle crise en relation avec le sevrage (alcoolémie négative), puis une autre crise suite à une réalcoolisation. Poursuite du traitement à 180 mg/j.

: sédation mal supportée dans un contexte de prise irrégulière de 90 mg/j, et de poursuite des alcoolisations.

: crise convulsive tonico-clonique survenue au décours d'une réalcoolisation chez un patient aux antécédents de crise convulsive de sevrage éthylique. Traitement stoppé.

: chute dans un contexte d'alcoolisation puis endormissement du soleil pendant 1h occasionnant un coup de soleil avec brûlure au 2nd degré.

: à la posologie de 90 mg/j, chute dans l'escalier dans un contexte d'alcoolisation.

: coma dans un contexte d'alcoolisation (80 g) chez un patient traité à 120 mg/j.

: crise convulsive chez un patient traité habituellement à 200-300 mg/j et qui pris 500 mg d'un coup en association avec de l'alcool. Le motif de cette prise massive est inconnu (TS car le patient a déjà fait des TS ? effet défonce ?)

: patient qui abuse du baclofène car persuadé par ses lectures sur internet qu'il lui faut des doses plus fortes pour guérir plus vite. Les obtient en présentant d'anciennes ordonnances. Est monté de lui-même jusqu'à 300 mg/j en 1 mois environ. Il continue de boire car il pense ne pas avoir une dose suffisante de baclofène. Après ingestion, il présente une somnolence diurne est difficilement réveillable.

A noter qu'il n'y a pas de signal d'interaction baclofène- psychotropes à partir de la notification spontanée. Mais dans la littérature une interaction baclofène benzodiazépines est évoquée, avec une moindre efficacité du baclofène en cas de traitement concomitant par benzodiazépines (De Beaurepaire, Frontiers Psy, 2012).

Surdosages (n=12)

Le verbatim surdosage comprend plusieurs situations très différentes.

Accumulation du produit en relation avec une insuffisance rénale (n=2)

: crise non convulsive mais avec EEG anormal survenue à 70 mg/j 2 mois après le début du traitement qui était encore en cours de titration. Découverte d'une IRA qui s'améliore avec une réhydratation. Le baclofène est stoppé puis repris à posologie croissante.

: sevrage douloureux sur le mode hallucinatoire et confusionnel survenu 5 jours après l'arrêt chez un patient traité habituellement à 80 mg/j hospitalisé pour une agranulocytose fébrile traitée par fluoroquinolone. Récidive suite à la réintroduction du baclofène à 60 mg/j et dans un contexte d'insuffisance rénale.

A noter un case report dans *Thérapie* en 2012 qui avait été signalé au CAP de Marseille en 2011.

Intoxications volontaires dans le cadre de dépression induite par la baclofène avec passage à l'acte suicidaire (n=5)

: TS par prise de 2 g associé à de l'alcool, ce qui a occasionné un coma glasgow 3 alternant avec des phases d'agitation, hallucinations, crise épileptique et rhabdomyolyse

: TS par prise de 680 mg de baclofène associée à de l'escitalopram en quantité inconnue. Tableau d'agitation avec hétéro-agressivité, tachycardie à 150 et hypertension artérielle à 180 / 100 mmHg, puis une hypotension nécessitant un remplissage, et enfin une rhabdomyolyse. Traitement repris du fait d'un syndrome de sevrage.

: TS 2 mois après le début du traitement. Prise de 700 mg baclofène, de bromazepam, de rispéridone, et de budésonide. Hypotension, myosis, puis coma en relation avec une anoxie, épilepsie. Evolution vers un allongement du QT, une labilité tensionnelle avec accès hypertensifs majeurs, et une polyurie à 25 l/j. Epuration extra-rénale permettant un réveil progressif à partir de J7 et une extubation à J10.

: TS chez une patiente dépressive traitée au long cours à 100 mg/j. Quantité prise inconnue. Coma profond initialement. Réveil progressif puis syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire.

: TS par ingestion massive de paracétamol chez une femme aux antécédents de dépression traitée par baclofène à 40 mg/j.

Intoxications volontaires sans dépression induite par la baclofène (n=5)

: Prise de 6 cp au décours d'une dispute avec son entourage (pour se calmer ? pour les punir ?) suivi d'une somnolence puis d'un état agressif.

: intoxication volontaire avec de nombreux médicaments dont le baclofène chez une patiente dont on ignore si elle était véritablement traitée par baclofène.

: TS par ingestion de 900 mg. Symptômes : somnolence, ronflements, Glasgow 10, sans autre complication. Durée 2 jours.

: TS par ingestion de 400 mg (à distance de tout traitement par baclofène). Pneumopathie d'inhalation et syndrome confusionnel.

: probable prise massive dans un contexte de burn out (en arrêt maladie pour cela) ayant causé un coma avec phases d'agitation et de syndrome confusionnel.

Différence de profil entre princeps et générique

1 cas d'inefficacité du générique ayant motivé le retour au princeps avec consigne de non substitution. Le patient était porteur d'antécédents psychiatriques qui peuvent expliquer un éventuel effet nocebo. Même si le Baclofène Zentiva n'est pas un auto-générique (la nature des excipients est différente), il n'y a aucun argument à ce stade pour envisager un profil différent entre les 2 spécialités.

Grossesses (n=1)

: grossesse survenue chez une patiente de 36 ans traitée à 50 mg/j.

A noter qu'aucune nouvelle n'a été reçue au sujet des 2 autres grossesses évoquées dans le précédent rapport. Compte-tenu du risque de syndrome l'alcoolisme foetal, 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^{er} trimestre est déconseillé dans le RCP.

Conséquences des effets indésirables sur la poursuite du traitement

L'analyse des cas rapportés montre que dans :

28.8 % le traitement est arrêté définitivement

4.1 % le traitement est arrêté temporairement

11.9 % la posologie est diminuée

43.8 % le traitement est maintenu à posologie identique

2.7 % il y a eu décès

8.7 % poursuite ou arrêt du traitement inconnus

Par rapport à la période précédente, on observe une nette augmentation de la proportion des effets indésirables jugés gérables et pour lesquels la posologie est maintenue (43.8% versus 7%).

Estimation du taux de notification

Si on considère :

- qu'il y a entre 20000 et 50000 patients traités (population constante à l'absence de nouveaux chiffres)
- que 86% d'entre eux présentent des EI (Rigal, Alcohol Alcohol, 2012)
- et seulement 217 cas déclarés (après exclusion des 46 cas sans EI)

le taux de notification se situe entre 0.5 et 1.3%, ce qui est très faible au regard des chiffres communément admis (5 à 10%).

Discussion

Aspect quantitatif

On observe une très nette progression du nombre de cas déclarés : 163 cas de plus ; pour mémoire sur la période précédente allant de la date de commercialisation du produit jusqu'à fin 2011, 100 avaient été recensés. Tout cela va dans le bon sens, mais le taux de notification reste malgré tout faible, car si on considère, que la population est restée constante, le taux de notification est compris entre 0.5 et 1.3% (ce qui reste faible comparé aux 5 à 10% communément admis).

Le système de pharmacovigilance des laboratoires fourni très peu de données contributives en comparaison avec ce qui observé au niveau des CRPV. Et on peut même dire qu'il ne permet pas une surveillance adéquate de l'usage hors AMM de leur produit.

Le système CAMTEA mis en place dans l'agglomération lilloise permet une systématisation de la déclaration des effets indésirables (27.5% des cas nationaux). En 2012, 75 cas ont été déclarés pour une file active d'environ 150 patients, la fréquence des effets indésirables peut être estimée à 50%, sachant que cette fréquence est observée dans une population sélectionnée et suivi de près. Cela laisse entrevoir des fréquences plus élevées. Pour mémoire, les fréquences obtenues dans les série de cas de Rigal est de 86%.

Aspect qualitatif

De nouveaux signaux sont indéniablement apparus au cours de cette période à savoir :

- troubles sensitifs et sensoriels
- insomnie
- rétrécissement du champ visuel
- décompensation maniaque
- abus-dépendance
- syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire se rapprochant du DT alcoolique
- troubles anxieux paradoxaux
- xérostomie
- sudation excessive
- allongement du QT en cas de surdosage
- hypertriglycéridémie
- prise de poids
- syndrome d'apnée du sommeil
- diabète insipide en cas de surdosage
- syndrome oedemateux
- erreurs de prise
- accidents

Ces nouveaux signaux montrent qu'il existe un profil d'effets indésirables différent du baclofène dans le traitement des addictions. Il y aurait besoin d'un document de type RCP spécifique au traitement des addictions (à envisager dans le cadre d'une RTU).

L'exposition d'une population de plus en plus large au baclofène à dose élevées fait apparaître de nouveaux signaux et montre notre limite dans les connaissances des diverses fonctionnalités du récepteur GABA-B dont la pharmacologie est complexe et pas tout à fait élucidée. Alors qu'habituellement on passe par des études de phase 1 et phase 2 pour d'emblée préciser les effets pharmacologiquement prévisibles, et nous sommes ici face à processus inversé où c'est l'utilisation massive sur le terrain qui fait entrevoir la nécessité d'un retour vers l'expérimental. Il n'est pas exclu que de nouveaux signaux puissent encore émerger.

On trouve la confirmation de signaux dont la surveillance active avait conseillée dans le rapport précédent à savoir les troubles mnésiques et l'abaissement du seuil épiléptogène en cours de traitement en particulier lors d'alcoolisations.

En revanche, les effets indésirables neurologiques pouvant être en relation avec une hypodopaminergie comme des troubles extrapyramidaux ou les syndromes des jambes sans repos semblent perdre de leur substance. Mais ils devront être surveillés dans l'avenir néanmoins.

On ne trouve aucun signal des pathologies suivantes pourtant prévisibles sur le plan pharmacologique : syndrome amotivationnel, hémorragie digestive, syndrome sérotoninergique, abus à des fins dopantes par analogie avec GHB.

La notification spontanée doit être encouragée et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un usage hors AMM, et la poursuite du suivi national indispensable, en particulier en ce qui concerne le risque d'allongement du QT qui demande confirmation.

Ces effets indésirables montrent que le baclofène dans le traitement des addictions est de maniement difficile. Certains d'entre eux apparaissent clairement comme des effets indésirables limitants : décompensation maniaque, dépression et risque suicidaire, risque convulsif, interactions alcool-baclofène, ainsi que toutes les formes d'abus.

Mesures de minimisation du risque

1- La 1^{ère} mesure consiste à bien choisir les patients éligibles au traitement. Une attention toute particulière doit être portée aux antécédents de syndrome dépressif et/ou de trouble bipolaire sous jacent.

2- Il faut recommander une évaluation cognitive avant la mise en route du traitement pour ensuite pouvoir apprécier notamment dans quelle mesure la consommation chronique d'alcool, un terrain dépressif ou le baclofène impactent les fonctions cognitives du patient. Cela permet aussi d'évaluer la future observance

3- Il faut fermement éduquer les patients et si possible leur fournir un écrit définissant sans ambiguïté les modalités de prise, en particulier des extra-doses, les invitant à bien respecter les prescriptions, le risque de coma prolongé en cas de surdosage (Sullivan, Clin Toxicol, 2012), le risque de sevrage en cas d'arrêt brutal et les risques d'accidents en cas d'alcoolisation massive de coma.

4- Pour éviter les accidents de titration, il convient de procéder à une introduction précautionneuse du traitement avec une visite hebdomadaire à la clé.

Enfin, il faut envisager un relais de prescription par le médecin généraliste, une fois la situation stabilisée (titration terminée ; patient observant avec une consommation d'alcool en dessous des normes OMS). Mais il conviendrait que les dits médecins généralistes reçoivent au moment du relais une plaquette d'information résumant clairement les particularités du baclofène.

5- Toutes ces recommandations ne peuvent trouver un écho que si elles sont diffusées, et le meilleur moyen semble être via une RTU. Et cela permettrait de s'affranchir de tout problème d'actualisation du RCP (lié à la nature contradictoire de la procédure avec les laboratoires qui ne considère que l'indication officielle).

6- Enfin, pour l'instant la mesure de minimisation de risque la plus efficace semble être la prescription centralisée, pluridisciplinaire (CAMTEA). Il apparaît clairement que dans ce système de prescription que la gravité des effets indésirables est diminuée (25% à Lille versus 57% dans le reste de la France). Cela s'explique par un choix rigoureux des patients et un suivi régulier.

En somme, c'est l'association RTU et prescription collégiale dans des centres référents (Rolland, Addiction, 2012) qui permettrait de réduire les risques.

Sur le versant efficacité,

Au travers des notifications (qui ne remplacent bien évidemment pas un essai clinique), il apparaît que le baclofène permet une abstinence totale ou une diminution de la consommation alcoolique en dessous des seuils OMS.

Les meilleurs résultats semblent obtenus lorsque :

- la motivation du patient a pu être rigoureusement évaluée et tous les patients ne sont pas éligibles à un traitement par baclofène de ce point de vue. Rigal montre que le principal facteur d'abandon de traitement est le manque de motivation chez 7.5% des patients (plus que les abandons pour effets indésirables)
- sont identifiés, et gérées les raisons qui ont poussé à la consommation et les situations à risque de rechute (à savoir principalement l'anxiété et les troubles du sommeil).

Ils sont obtenus à des doses très variables en pratique. La dose cible à atteindre dans l'étude Alpadir est inappropriée car elle peut chez certains patients conduire à des doses trop fortes, responsables d'effets indésirables et d'abandon de traitement alors qu'il faudrait être pragmatique et savoir parfois ne pas augmenter les doses davantage.

Le baclofène est un traitement à la carte et on peut aller jusqu'à dire qu'il s'agit à l'échelle de l'individu d'un médicament à marge thérapeutique étroite, d'où son maniement parfois si délicat.

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

Nous n'avons pas réitéré l'analyse à partir des cas notifiés qui n'avaient pas montré d'intérêt dans le rapport précédent. Seul un essai clinique permettant un libre choix de la dose maximale et conduit sur des effectifs suffisamment importants pour voir un nombre de patients important pour chaque dose, permettrait de répondre à la question. Le design de l'essai ALPADIR qui est très directif sur ce point ne laisse pas présager qu'on puisse obtenir une réponse à cette question.

Conclusion

Le rapporteur préconise :

- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance
- l'accès à une RTU qui permettra la mise en place de mesures de minimisation de risques (orientation des patients vers des centres d'excellence, diffusion de l'information de sécurité validée, stimulation de la notification spontanée)
- de réanalyser les études de phase 1 et 2 déposées par les laboratoires, et voir si des études complémentaires sont nécessaires à des doses élevées
- une harmonisation et une actualisation des RCP.
 - o A la rubrique « mise en garde et précaution d'emploi » : risque de décompensation maniaque, risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire

- o A la rubrique « effet indésirables » : syndrome oedémateux, sécheresse buccale, troubles anxieux paradoxaux, syndrome d'apnée du sommeil
- o A la rubrique surdosage : diabète insipide, allongement du QT
- la responsabilisation les laboratoires concernés par un usage hors AMM majoritaire

Bibliographie

- Agabio R, Maccioni P, Carai MA, Gessa GL, Froesti W, Colombo G. The development of medications for alcohol-use disorders targeting the GABA_B receptor system. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2012 Aug;7(2):113-28.
- Ameisen O. Suppressing addiction using high-dose baclofen, rather than perpetuating it using substitution therapy. *J of psychopharm.* 2012 26(7): 1042-43
- Bensmail D, Ecoffey C, Ventura M, Albert T. Chronic neuropathic pain in patients with spinal cord injury. What is the efficacy of regional interventions ? Sympathetic blocks, nerve blocks and intrathecal drugs. *An of Phys and Rehab Med* 52 (2009):142-148
- Bisset GW, Chowdrey HS, Fairhall KM, Gunn KL. Central inhibition by γ -aminobutyric acid and muscimol of the release of vasopressin and oxytocin by an osmotic stimulus in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1990 (99) : 529-35
- Brown MA. A review of sodium oxybate and baclofen in the treatment of sleep disorders. *Curr Pharm Des.* 2011 ;17(5) :1430-5.
- Corwin RL, Boan J, Peters KF, Ulbrecht JS. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Behav Pharmacol.* 2012 Sep;23(5-6):616-25.
- DeBeaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen : a 2 year observational study of 100 patients. *Frontiers in psychiatry* Dec. 2012; 3(103)
- Dom G. Why Belgian alcohol patients are treated differently than their French counterparts. *Acta Clin Belg.* 2012 Sep-Oct;67(5):315-6.
- Franklin TR, Shin J, Jagannathan K, Suh JJ, Detre JA, O'Brien CP, Childress AR. Acute baclofen diminishes resting baseline blood flow to limbic structures: a perfusion fMRI study. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Sep 1;125(1-2):60-6.
- Gangadharan V, Agarwal N. Conditional gene deletion reveals functional redundancy of GABA_B receptors in peripheral nociceptors in vivo. *Mol Pain*, 2009; 5:68.
- Gégu C, Gagnon N, Schmitt C, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, De Haro L. [High-dose baclofen treatment-induced overdose in a chronic ethylic patient with renal insufficiency]. *Thérapie.* 2012 Nov-Dec;67(6):529-31
- Hoarau X, Richer E, Dehail P, Cuny E. A 10-year follow-up study of patients with severe traumatic brain injury and dysautonomia treated with intrathecal baclofen therapy. *Brain Injury*, July 2012; 26(7-8):927-40
- Howland RH. Baclofen for the treatment of alcohol dependence. *J of Psychosocial Nursing* 2012; 50(10)
In vivo neurochemical evidence that newly synthesised GABA activates GABA_B, but not GABA_A, receptors on dopaminergic nerve endings in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuropharmacology.* 2012 Feb;62(2):907-13.
- Lasarge CL, Bañuelos C, Mayse JD, Bizon JL. Blockade of Gaba (B) receptors completely reverses age-related learning impairment. *Neuroscience* (2009) : 164(941-947)
- Leggio L, Ferrulli A, Zamboni A, Caputo F, Kenna GA, Swift RM, Addolorato G. Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav.* 2012 Apr;37(4):561-4.
- Li X, Risbrough VB, Cates-Gatto C, Kaczanowska K, Finn MG, Roberts AJ, Markou A. Comparison of the effects of the Gaba (B) receptor positive modulator BHF177 and the Gaba (B) receptor agonist baclofen on anxiety-like behavior, learning, and memory in mice. *Neuropharmacol* 2013 janv 29 ;70C : 156-157
- Miyasato M., Yoshimura N, Nishijima S, Sugaya K. Roles of Glycinergic and Gamma-aminobutyric-ergic Mechanisms in the Micturition Reflex in Rats. *Low Urin Tract Symptoms.* 2009 ; 1(S1): S70-S73.
- Moldavan MG, Irwin RP, Allen CN. Presynaptic GABA_B receptors regulate retinohypothalamic tract synaptic transmission by inhibiting voltage-gated Ca channels. *J Neurophysiol* 2006. 95: 3727-41.
- Neal MJ, Shah MA. Baclofen and phaclofen modulate GABA release from slices of rat cerebral cortex and spinal cord but not from retina. *Br. J. Pharmacol.* 1989. 98 : 105-12
- Nugent S. Baclofen Overdose with Cardiac Conduction Abnormalities: Case Report and Review of the Literature. *Clin Tox* 1986, Vol. 24, No. 4 , 321-328

- Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose : drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics* 1998 Jun; 101(6):1045-8
- Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeune C, Jaury P. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2012 Jul-Aug;47(4):439-42.
- Rochard N. Intoxication aiguë au baclofène : place de l'EEG et de la baclofénémie ? *J Eur Urg Réa* 2012 24(1) :54-59.
- Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Alcohol-dependence: the current French craze for baclofen. *Addiction*. 2012 Apr;107(4):848-50
- Rolland B, Bordet R, Deheul S, Cottencin O. Baclofen for alcohol-dependence. Anticraving or partial substitution ? *J of Clin Psychopharm*. April 2013; 33(2)
- Rolland B, Deheul S, Cottencin O. Belgian patients with alcohol problems are crossing the border in search of baclofen prescriptions. *Acta Clin Belg*. 2012 Sep-Oct;67(5):384.
- Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012 Sep-Oct;47(5):577-80.
- Silversides JA, Scott KC. Diabetes insipidus following overdose of baclofen and quetiapine. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 319-20
- Slugg RM , Zheng SX, Fang Y, Kelly MJ Rønnekleiv OK. Baclofen inhibits guinea pig magnocellular neurones via activation of an inwardly rectifying K⁺ conductance *J Physiol* 2003, 551 (1) : 295-308.
- Song Y Slaughter MM. GABA B receptor feedback regulation of bipolar cell transmitter release. *J Physiol* 2010.588 (24) : 4937-49.
- Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehien LM. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb;50(2):141-4.
- Takeda M, Araki I, Mochizuki T, Nakagomi H, Kobayashi H, Sawada N, Zakohji H. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology of voiding dysfunction and pharmacological therapy. *J Pharmacol Sci*. 2010 ; 112(2):121-7.
- Wang YF Sun MY Hou Q Hamilton KA. GABAergic inhibition through synergistic astrocytic neuronal interaction transiently decreases vasopressin neuronal activity during hypoosmotic challenge *European Journal of Neuroscience* 2013 : 1-10
- Weißhaar GF, Hoernberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath P, Eifinger F, Rotschild M, Roth B, Oberthuer A. Baclofen intoxication : a "fun drug" causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus : a case report and review of the literature. *Eur. J Pediatr*. 2012 ; 171(10):1541-7
- Yamaguchi K, Yamadab T Roles of forebrain GABA receptors in controlling vasopressin secretion and related phenomena under basal and hyperosmotic circumstances in conscious rats. *Brain Res. Bull.* 2008 (77): 61-69
- Yang Y, Zhou Y, Shou T. Activation of gamma-aminobutyric acid B receptors by baclofen improves visual temporal property of relay cells in the cat lateral geniculate nucleus. *Neuroscience Letters* 2001.301 : 79-82