

Hautes doses de baclofène par voie orale: expérience chez les patients atteints de sclérose

Résumé de l'article - Nous avons examiné un échantillon aléatoire de 10% des dossiers de sclérose en plaque d'une clinique externe afin de déterminer la fréquence avec laquelle le baclofène a été prescrit pour traiter la spasticité à doses élevées (> 80 mg / j). Environ 20% des patients avaient pris des hautes doses de baclofène, et 15% recevaient encore une dose élevée. Prendre une dose élevée n'a pas été associé à l'interruption du traitement.

NEUROLOGY 1991;41:1829-1831

Traduction Association BACLOFENE

Charles R. Smith, MD ; Nicholas G. LaRocca, PhD; Barbara S. Giesser, MD; and Labe C. Scheinberg, MD

La **spasticité**, un problème fréquent dans la sclérose en plaques (SEP), peut limiter la fonction diurne et interférer avec le sommeil. La spasticité sévère peut entraîner des contractures fibreuses prédisposant à des escarres¹. Le baclofène est le traitement de choix pour traiter la spasticité d'origine médullaire², mais tous les patients ne répondent pas au baclofène à la posologie recommandée par le fabricant qui est de 40 à 80mg / j. Certains patients éprouvent des effets indésirables tandis que d'autres ne retirent qu'un bénéfice insuffisant. Certains cliniciens prescrivent au-delà du maximum recommandé quand un effet satisfaisant ne se produit pas à la posologie habituelle¹. Toutefois, il n'y a pas de données publiées sur la fréquence des doses élevées de baclofène prescrites, sur la gamme de posologie, ou sur le fait que les patients ayant des doses élevées sont plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'effets indésirables.

Afin de recueillir des données concernant l'utilisation du baclofène dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques, nous avons réalisé un examen des dossiers pour un échantillon aléatoire de 10% de tous les patients suivis activement dans un grand centre de soins ambulatoire. Notre but était de produire des estimations sur la fréquence d'utilisation du baclofène à différents dosages. Avec un intérêt particulier lorsque ces patients sont à ou au-dessus de la dose maximale recommandée de 80 mg / j. Comme il s'agissait d'un examen simple des dossiers, nous n'avons pas conçu cette étude pour aborder directement les questions de sécurité et d'efficacité.

Méthode. Un examen des dossiers a été réalisé sur un échantillon aléatoire de 10% de tous les patients atteints de SEP (n = 1120) suivis activement au « Medical Rehabilitation Research and Training Center for MS of the Albert Einstein College Of Medicine ». La démographie et l'historique de l'usage du baclofène, le cas échéant, ont été enregistrés. Plus précisément, la plus forte dose, la dose actuelle, la durée du traitement (à la fois globale et à la plus forte dose), et la raison de la réduction ou de l'arrêt ont été enregistrés.

Résultats. Démographique. Un total de 112 dossiers ont été analysés. L'âge moyen est de 45,2 ans (écart type 13,5; compris entre 18 à 75 ans). La durée moyenne de la sclérose en plaques est de 12,9 ans (écart type, 9,6; de 5 mois à 50,5 ans). Les femmes représentent 66% de l'échantillon. A prédominance féminine, d'âge moyen avec plusieurs années de sclérose en plaques, cet échantillon se rapproche étroitement de la population des patients du centre.

Analyse de la prise du baclofène. La durée moyenne du traitement par le baclofène est de 43,7 mois (écart type 9,6; intervalle de 1 à 63 mois).

Le tableau 1 présente les données relatives à la prescription de baclofène en termes de prise du baclofène.

Alors que 59% (n = 66/112) prenaient encore du baclofène, 66% (n = 74/112) en avaient pris à un moment quelconque comme patients du centre. La majorité des patients traités au Centre reçoivent le baclofène sur une base continue. Parmi ceux qui prenaient encore du baclofène, la majorité (n = 45/66 ou 68%) recevaient le baclofène à la dose la plus élevée qu'ils n'aient jamais eue.

Comme prévu, l'emploi de hautes doses de baclofène est fréquente, avec 15% des patients sous baclofène recevant plus de 80 mg (<= 80 mg, 85%; > 80mg, 15%; moyenne, 59,7 mg; écart type, 44,5 mg; allant de 5 à 270mg). Lorsque l'on examine la dose maximale enregistrée et que l'on inclut les patients ayant stoppé le traitement, le pourcentage de patients ayant reçu plus de 80 mg passe à 20% (<= 80 mg, 80%; > 80mg, 20%, moyenne: 65.6mg; écart type, 49,2 mg; plage de 15 à 280 mg). Pour les patients recevant encore plus de 80 mg (n = 10), la dose moyenne de baclofène est de 141 mg (SD, 50,7), et pour ceux qui ont pris à un moment donné une dose > 80mg (n = 15), la dose moyenne est de 137 mg (SD, 60,2). Le tableau 2 donne la répartition de la dose de baclofène pour l'échantillon entier.

Sur les huit patients qui ont interrompu le baclofène, aucun n'a pris plus de 60 mg (<80 mg, 100%; moyenne, 27,5 mg; écart type, 18,3 mg; intervalle de 5 à 60 mg). Les raisons les plus courantes de l'arrêt du baclofène (tableau 3) ont été le manque de bénéfice observé par le patient ou le médecin (n = 4) et le manque de force physique (n = 3). Un patient a abandonné le traitement en raison d'incontinence urinaire et un autre en raison de nausées. Un patient n'a signalé aucune raison. Deux patients ont eu deux raisons pour interrompre le baclofène. Seuls, deux patients ont demandé conseil à leur médecin avant d'arrêter le médicament.

Sur les 24 patients qui ont réduit leur dosage par rapport à leurs doses maximales enregistrées (tableau 3), la raison la plus commune est le manque de force physique (n = 15).

Table 1. History of baclofen use

	No.	%
Baclofen ever used	74/112	66
Baclofen still being used	66/112	59
Baclofen dose ever > 80 mg	16/74	22
Baclofen dose still > 80 mg	10/66	15
Baclofen discontinued	8/74	11
Baclofen dose ever reduced	24/74	32

Table 2. Distribution of baclofen dosage

Dose range	Highest dose (N = 74)		Current dose (N = 66)	
	No.	%	No.	%
<20	12	16	11	16
21-40	17	24	22	33
41-60	15	20	10	15
61-80	15	20	13	20
81-100	6	8	3	5
101-120	4	5	2	3
>120	5	7	5	8

Table 3. Reasons for discontinuing or ever reducing baclofen dose

	Discontinued*	Reduced
Lack of benefit	4	1
Weakness	3	15
Nausea	1	1
Urinary incontinence	1	1
Drowsiness	0	2
Confusion	0	1
Not stated	1	3
Total	10*	24

* Two of eight patients had two reasons for discontinuing baclofen.

Pour huit d'entre eux, la réduction de la posologie a été suggérée par leur médecin. Deux autres patients ont réduit la dose en raison de somnolence, un en raison de nausées, un en raison d'incontinence urinaire et par manque de bénéfice supplémentaire, et trois pour des raisons inexprimées. Chez un patient, la dose a été réduite par le médecin parce qu'un épisode possible de confusions a été rapporté par la famille.

Les relations entre l'utilisation du baclofène et les caractéristiques des patients ont été examinées. Par rapport aux femmes, les hommes, de façon non significative, sont plus nombreux à recevoir du baclofène (hommes = 70,8%, femmes = 59,5%, $p = 0,064$). Sinon, il n'y a pas les différences de sexe. Les patients qui ont reçu du baclofène sont significativement plus âgés (48,5 ans versus 38,5 ans; $p > 0,001$) et avaient une SEP depuis plus longtemps (14,0 ans contre 9,2 ans; $p > 0,01$) que ceux qui n'ont jamais pris de baclofène, probablement parce que la spasticité est plus susceptible d'apparaître ou de s'aggraver à mesure que la maladie progresse. Cependant, il n'y a pas de relation entre d'une part l'âge ou la durée de la maladie et d'autre part la plus forte dose enregistrée ou la dose actuelle.

Discussion. Le baclofène est un médicament efficace pour le traitement de la spasticité d'origine médullaire³. Les effets indésirables sont généralement bénins et transitoires⁴. Malheureusement, les médecins ont tendance à sous-utiliser le baclofène, car la dose maximale recommandée est de 80 mg / j⁵⁻⁶.

Comme les patients peuvent souffrir de complications graves en raison d'un soulagement inadéquat de la spasticité,¹ il est important de pallier au moins certaines des manifestations les plus graves de la spasticité sévère, comme la réduction des spasmes des membres fléchisseurs.

Bien que de fortes doses de baclofène n'aient jamais été étudiées de façon prospective, notre expérience suggère que les patients atteints de SEP peuvent facilement tolérer des doses relativement importantes.

Il y a plusieurs références de traitement à haute dose de baclofène, à long terme, pour la spasticité. Jones et Lance⁷ ont synthétisé leur expérience au sujet de 113 patients souffrant de spasticité traitée par le baclofène sur une durée allant jusqu'à 6 ans. La dose de Baclofène variait de 30 à 200 mg par jour avec une moyenne de 60 à 110 mg en fonction de la cause de la spasticité. Le traitement a été abandonné pour seulement quatre patients en raison d'effets secondaires intolérables, et 20% des cas a nécessité une réduction de la posologie. Pedersen et al⁸ ont traité des patients jusqu'à 100 mg de baclofène par jour pendant plus de 3 ans. Les effets indésirables ont été transitoires, mais plus fréquents à des doses plus élevées. Pinto et al⁹ ont identifié des patients qui ont pris jusqu'à 225 mg par jour pour une durée allant jusqu'à 30 mois, ont souligné que de nombreux patients ont besoin de plus de 100 mg par jour et que les effets secondaires ne sont que rarement un problème persistant.

La présente étude n'a pas cherché à recueillir des preuves objectives indiquant que des doses de baclofène de plus de 80 mg / j sont sûres ou augmentent le bénéfice du traitement. Cependant, les résultats de cette étude rétrospective suggèrent que des doses au-delà de 80 mg / j sont utilisées assez fréquemment dans la pratique clinique et doivent être prises en considération lorsqu'une gestion plus agressive de la spasticité est indiquée. Notre étude suggère également que les effets indésirables ne peuvent que rarement être des obstacles importants quant à la détermination de la dose optimale.

Récemment, les rapports de l'efficacité du baclofène par voie intrathécale¹⁰ ont suscité un intérêt considérable. Si c'est un ajout bienvenu à la gestion de la spasticité réfractaire, ce traitement est coûteux, invasif, et sujet à des complications. Nous espérons que les patients pris en charge par le baclofène intrathécal seront d'abord soumis à un essai adéquat avec le baclofène par voie orale ou d'autres médicaments oraux antispastiques comme le diazépam et le dantrolène sodium.

Cette brève revue de dossiers a confirmé que l'utilisation de fortes doses de baclofène est assez fréquente dans un grand centre de SEP. Les résultats suggèrent aussi que de fortes doses ne sont pas associées à l'abandon du médicament, bien qu'il y ait une réduction de la dose maximale prise pour une proportion significative de patients utilisant des doses supérieures à 80 mg ($n = 5/15$). Sur la base de ces données, aucune conclusion ne peut être tirée concernant la sécurité ou l'efficacité de fortes doses de baclofène. Toutefois, étant donné que le dosage élevé est assez fréquent dans la SEP, les résultats suggèrent fortement que les besoins des patients et la réponse au traitement devraient déterminer la dose optimale, et non certains maximaux arbitraires.