

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris,
CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse,
MSA, ANSM, Anses, InVS, DGS

Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiés aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène

Rapport fait à la demande de l'ANSM

Juin 2012

Rapporteur

Philippe Saviuc (CTV de Grenoble)

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Vincent Gazin (ANSM)

Secrétariat scientifique : Nicolas Vasseur (ANSM)

Experts : Samy Babai (CRPV Créteil), Irène Bidault (ANSM), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon),
Claudine Cabot (CAPTV Toulouse), Luc de Haro (CAPTV Marseille), Luc Ferrari (CAPTV Nancy),
Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers),
Corine Pulce (CAPTV Lyon), Antoine Villa (CAPTV Paris).

Source des données

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

L'extraction des cas des bases Sicap et de Cigue a été réalisée par Philippe Saviuc (CTV de Grenoble) et Damien Peucelle (CAPTV de Lille).

Les données de ventes de spécialités à base de baclofène ont été extraites par Marie Laure Veyries (Afssaps).

Les données portant sur le nombre de patients traités par baclofène ont été extraites par Aurore Tricotel (Afssaps).

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Robert Garnier, Patrick Nisse, Jacques Manel, Alexandra Bouchet, Laurence Lagarce
- validé par le GT médicament le : 28 mars 2011
- validé par la cellule opérationnelle le : 16 février 2012
- validé par le CCTV le : 5 mars 2012

Diffusion

CAPTV, Anses, ANSM, MSA,
Sites des CAPTV

Contact

Philippe Saviuc (tél. 04 76 76 95 62 ; psaviuc@chu-grenoble.fr)

Sommaire

SOMMAIRE	3
GLOSSAIRE	4
RESUME	5
ABSTRACT	7
1 MATERIEL ET METHODES	9
2 RESULTATS	11
2.1 DENOMBREMENT DES CAS AVEC BACLOFENE ASSOCIE OU NON A D'AUTRES AGENTS	11
2.2 DENOMBREMENT DES CAS DE MONO-EXPOSITION AU BACLOFENE.....	13
2.3 AJUSTEMENTS.....	14
2.3.1 <i>Variables d'ajustement</i>	14
2.3.2 <i>Ajustement sur l'activité des CAPTV et le volume de ventes de baclofène</i>	15
2.3.3 <i>Ajustement sur l'activité des CAPTV et le nombre de patients traités</i>	19
3 DISCUSSION	21
4 CONCLUSION	24
5 REFERENCES	24
6 ANNEXES	25
6.1 SAISINE.....	25
6.2 BASE DES CAS D'INTOXICATION : DISPONIBILITE DES DONNEES PAR CENTRE ANTIPOISON.....	26
6.3 EFFET PROPRE DE CHACUN DES AJUSTEMENTS	27

Glossaire

Afssaps	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ATC	: classification anatomique, thérapeutique et chimique
CAPTV	: centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: comité de coordination de toxicovigilance
CIWA-Ar	: Clinical institute withdrawal assessment (revised for alcohol)
EGB	: échantillon généraliste des bénéficiaires
GCS	: Glasgow coma score
Gaba	: acide gamma-aminobutyrique
OAP	: œdème aigu du poumon
PHRC	: programme hospitalier de recherche clinique
Sicap	: système d'information commun des centres antipoison et de toxicovigilance
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue
Sniiram	: système national d'information inter régime de l'assurance

Résumé

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale, indiqué dans les contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires ou d'origine centrale, à des doses par voie orale de 35-70 mg/j pouvant être portées à 100-120 mg/j lors d'un traitement hospitalier. Le baclofène n'est pas dénué d'effet secondaire : ce puissant déprimeur du système nerveux central est caractérisé par une tolérance qui s'installe rapidement, et ces effets sont réduits par l'augmentation très progressive des doses. En matière de dépendance à l'alcool, le baclofène agit comme un agoniste du récepteur Gaba-B et agirait comme un inhibiteur dopaminergique. L'utilisation d'une benzodiazépine en première ligne dans le sevrage alcoolique exposant à un risque d'effet indésirable, en particulier à une addiction, l'intérêt du baclofène dans cette indication résiderait notamment dans l'absence d'effet indésirable addictogène (pas d'euphorie, pas de plaisir, pas de craving liés à la prise de baclofène).

Depuis le début des années 2000, quelques études ont tenté de montrer son intérêt dans le traitement de la dépendance à l'alcool. La parution en octobre 2008 du livre du docteur Ameisen « Le dernier verre », faisant état lors d'une auto-expérimentation de l'efficacité du baclofène par voie orale à forte dose (jusqu'à 270 mg/j) dans le maintien du sevrage alcoolique, a médiatisé le rôle potentiel de cette molécule dans cette indication.

A ce jour, le bien-fondé scientifique de l'utilisation du baclofène n'est pas établi. Début 2011, une revue Cochrane voulant évaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du baclofène dans le sevrage alcoolique n'a retenu qu'une seule étude répondant aux critères modernes d'évaluation. Son objectif était d'observer l'effet du baclofène utilisé lors du sevrage alcoolique. Cette étude contrôlée, randomisée, en simple aveugle, a enrôlé 37 patients recevant soit du baclofène (n=18) ou du diazépam (n=19) et a montré une diminution comparable d'un score d'évaluation des signes de sevrage dans les deux groupes ; au-delà de ses faibles effectifs, cette étude n'était pas exempte de biais méthodologiques. Une autre étude de la même équipe, non retenue dans la revue Cochrane, avait comme objectif d'évaluer le maintien du sevrage alcoolique : 84 patients cirrhotiques et alcoolodépendants, déjà sevrés (diazépam), ont reçu soit du baclofène soit un placebo, le critère principal de jugement était la fréquence de la rechute. Cette dernière était significativement plus élevée dans le groupe placebo après 30 jours de traitement.

C'est dans ce contexte d'incertitude sur l'intérêt du baclofène dans le sevrage alcoolique et d'une utilisation grandissante de baclofène hors AMM que l'Afssaps a sollicité le CCTV à deux reprises : la première fois en 2009 pour établir le profil toxicologique du baclofène et déterminer les doses au-delà desquelles apparaissent les premiers symptômes, la seconde fois pour mesurer un éventuel impact sur les cas notifiés aux CAPTV de la sortie du livre « Le dernier verre ».

La première étude (2009) avait été réalisée à partir des cas d'exposition au baclofène colligés entre 2003 et 2007 par les 10 centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV). A partir des 291 cas recensés, l'analyse des circonstances avait montré la proportion élevée des accidents de la vie courante et des erreurs thérapeutiques, ces dernières étant probablement en relation avec la nécessité de l'augmentation progressive des doses à l'initiation du traitement. Les expositions étaient symptomatiques dans environ 40% des cas. Parmi les 95 cas d'exposition au seul baclofène, 36 étaient symptomatiques et 11 étaient sévères (coma, convulsions ou complications cardio-respiratoires). Les doses au-delà desquelles étaient apparus les premiers signes neurologiques s'étendaient de 30 mg (sommolence) à 50 mg (délire, hallucinations, confusion), et celle au-delà de laquelle étaient apparus coma et convulsions était de 200 mg (ingestion en une prise dans un contexte suicidaire).

L'objectif de cette présente étude (2011) était d'évaluer l'impact sur le nombre de cas d'exposition colligés dans les CAPTV de l'utilisation du baclofène dans le sevrage éthylique, à la suite de la parution du livre du Dr Ameisen. Une étude rétrospective a été réalisée à partir de l'interrogation des systèmes d'information des 10 CAPTV sur la période 2000-2010, dénombrant les cas d'exposition dans lesquels le baclofène était présent, en détaillant leur répartition par circonstances, leur évolution annuelle et leur sévérité. Des ajustements ont été réalisés en prenant en compte l'activité annuelle des CAPTV, le volume de ventes de baclofène et le nombre de patients traités.

Les résultats montrent une augmentation progressive des ventes depuis 2000, et notamment à partir de 2009. Ils indiquent une augmentation du nombre de patients traités par le baclofène entre 2007 et 2010, notamment depuis 2009. Ces constats sont chronologiquement compatibles avec un effet de la

sortie du livre et donc, avec l'hypothèse d'une utilisation accrue du baclofène en dehors des indications de l'AMM.

Une augmentation des cas notifiés aux CAPTV, dans lesquels le baclofène est mentionné, a été objectivée principalement lors d'une utilisation thérapeutique ou dans un contexte de conduite suicidaire. Cette augmentation persistait après ajustement sur l'activité des CAPTV, sur le volume des ventes de baclofène et le nombre de patients traités par baclofène. Elle a aussi été observée avec les cas sévères, en relation avec un contexte de conduite suicidaire mais pas lors d'une utilisation thérapeutique. Un biais de notoriété ne peut être exclu. Ces dénombrements plus élevés pourraient être expliqués par une plus grande disponibilité du baclofène envers une population de patients en sevrage alcoolique, plus volontiers exposée à un risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire.

Conclusion

D'après les données analysées à partir de l'activité des CAPTV, les cas d'exposition et les cas sévères dans lesquels le baclofène était présent sont apparus plus nombreux en 2009 et 2010, en comparaison avec les années antérieures (2000-2008), même après ajustement sur l'activité des CAPTV, sur le volume des ventes des spécialités contenant du baclofène, et pour la période 2007-2010 sur le nombre de patients traités par baclofène.

Ces résultats sont compatibles avec un impact de la sortie de l'ouvrage du docteur Ameisen octobre 2008.

Ce rapport ne permettait pas de se prononcer sur un éventuel risque de dépression ou de dépendance lors de l'utilisation du baclofène dans ce contexte.

Abstract

Background

Baclofen is a muscle relaxant indicated in the treatment of spasticity of general origin or resulting from multiple sclerosis or medullary affections. It is prescribed orally at doses ranging from 35-70mg daily up to 100-120mg daily during hospitalization. Baclofen is a strong central nervous system depressant inducing many side effects. Patients develop rapidly a high tolerance and side effects are reduced by a gradual increase of the doses. It was proposed in alcohol dependence treatment, as it is an agonist of Gaba-B receptors and may act as a dopaminergic inhibitor. Benzodiazepines as a first line treatment for alcohol withdrawal may induce side effects especially addictions. Thus, baclofen may be relevant notably because it might not induce addictive side-effects (no euphoria, no pleasure and no craving associated with baclofen).

From the early 2000s, some studies intended to show that baclofen could be used in the treatment of alcohol dependence: this was highlighted in October 2008 by the publication of "le dernier verre" (the last drink), a book by Doctor Ameisen mentioning his self-experimentation of high doses (up to 270mg daily) of baclofen to maintain alcohol withdrawal.

However, baclofen has still not been proved scientifically efficient in this indication. In 2011, a Cochrane review evaluating the efficiency and safety of baclofen in alcohol withdrawal selected only one study including all the actual evaluation criteria. The aim of this study was to observe the effects of baclofen on alcohol withdrawal. This randomized, controlled, single-blind study included 37 patients receiving either baclofen (n=18) or diazepam (n=19). It showed a similar decrease in the CIWA-Ar score (evaluating dependence) in both groups. In addition to the small number of patients included, this study showed many methodological biases. Another study carried out by the same researchers but curiously unselected by the Cochrane review was aimed at evaluating the maintenance of alcohol withdrawal: 84 alcohol dependent patients with cirrhosis and already alcohol-abstinent before being enrolled in the study received either baclofen or a placebo. The frequency of relapse was the main evaluation end point. After 30 days of treatment, it was significantly higher in the placebo group.

In this context of uncertainty about the efficiency of baclofen in alcohol withdrawal and while it is more and more frequently used off license, AFSSAPS (French Health Products Safety Agency) called on the National Coordination Committee for toxicovigilance (NCCT) twice: in 2009 to establish the toxicological profile of baclofen and determine the maximum tolerable doses. Secondly, to evaluate the potential effect of the book "the last drink" on the cases reported to the toxicovigilance and poison control centre (TPCC).

The first study (2009) was carried out on cases of patients, exposed to baclofen collected by the 10 French TPCC between 2003 and 2007: 291 cases were identified. The analysis of the circumstances showed an elevated number of home accidents and therapeutic errors (probably associated with the gradual increase of the doses when starting treatment). Among the 95 patients exposed to baclofen alone, 36 were symptomatic and 11 were severe cases (coma, convulsions or cardiorespiratory complications). The maximum tolerable doses before the first neurological signs arose ranged between 30mg (drowsiness) and 50mg (delirium, hallucinations, confusion) and the maximum tolerable dose before coma and convulsions arose was 200mg (single intake in treatment-naive persons).

Current study

The aim of the present study (2011) was to evaluate whether Doctor Ameisen's book had an impact on the number of baclofen cases collected by the TPCC. Cases were collected retrospectively from the TPCC information systems from 2000 to 2010. It included cases of exposure in which baclofen could be implicated mentioning the annual course of the cases, their severity and the classification made according to the circumstances of onset. Adjustments were made taking into account the annual activity of the TPCC, baclofen sales and/or the number of patients treated.

The results show a gradual increase of the sales from 2000, even more significant since 2009. They also show that more patients were treated with baclofen between 2007 and 2010, especially since 2009. These results chronologically coincide with a possible effect of the book publication and thus with the hypothesis that baclofen is more frequently used off license.

An increase in the number of cases of baclofen exposure reported to the TPCC was observed: mainly therapeutic and/or suicidal exposures. This increase was still present after adjustments on TPCC activity and baclofen sales or on the number of patients treated with baclofen. It was steeper for the severe cases associated with suicide attempts but not for those resulting from therapeutic use. A reporting bias is possible as cases of baclofen off-licence uses are frequently reported by physicians.

These increases could also result from easy availability of the drug for people attempting to withdraw from alcohol thus at high risk of depression and suicide attempts.

Conclusion

More cases of baclofen exposure and more severe cases of baclofen poisoning were reported to French TPCC in 2009 and 2010 than in 2000-2008. These increases were still present after adjustments on TPCC activity and baclofen sales and on the number of patients treated with this drug between 2007 and 2010. These observations are chronologically compatible with a causal effect of the publication of the book by Dr Ameisen in October 2008.

Evidence of the risks of depression or addiction resulting from baclofen use is lacking in this report.

Contexte

Le baclofène (Liorésal[®], Novartis) a fait récemment l'objet d'un large traitement médiatique, depuis la parution du livre du docteur Ameisen « Le dernier verre » [1], faisant état de résultats positifs d'une auto-expérimentation de l'efficacité du baclofène dans le maintien du sevrage alcoolique, lorsqu'il est utilisé à fortes doses (jusqu'à 270 mg/j), par voie orale. Cet ouvrage était le prolongement de la publication d'un article par le même auteur [2].

Ce myorelaxant d'action centrale est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (Gaba) agissant particulièrement au niveau des récepteurs Gaba-B médullaires. Selon le libellé de l'AMM, il est indiqué dans les contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires ou d'origine centrale, à des doses par voie orale de 35-70 mg/j pouvant être portées à 100-120 mg/j lors d'un traitement hospitalier. Il est caractérisé par un puissant effet dépressif du système nerveux central responsable d'effets indésirables et par une tolérance qui s'installe rapidement : la dépression du système nerveux central peut ainsi être limitée par une augmentation très progressive des doses.

Un premier rapport du Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) avait été réalisé en 2009, suite à une saisine de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), pour évaluer le risque lié aux expositions au baclofène [3]. Entre 2003 et 2007, 291 cas d'exposition au baclofène (seul agent en cause dans 95 cas ou associé à au moins un autre agent dans 196 cas) avaient été colligés à partir des bases de données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV). L'analyse des circonstances avait montré la proportion élevée des accidents de la vie courante quand le baclofène était le seul agent en cause et la proportion élevée des erreurs thérapeutiques, que le baclofène soit seul ou associé (probable reflet des confusions et erreurs en liaison avec la nécessité d'une augmentation progressive des doses administrées à l'initiation du traitement). Les 291 cas d'exposition étaient symptomatiques dans environ 40% des cas, que le baclofène soit le seul agent ou non. Parmi les 95 cas d'exposition au seul baclofène, 36 étaient symptomatiques et 11 étaient sévères (coma 6 cas, convulsions 5 cas, complications cardiorespiratoires 3 cas). Les doses au-delà desquelles étaient apparus les premiers signes neurologiques s'étendaient de 30 mg (sommolence) à 50 mg (délire, hallucinations, confusion), celle au-delà de laquelle étaient apparus coma et convulsions était de 200 mg (ingestion en une prise dans un contexte suicidaire).

Deux ans plus tard, l'objectif de cette présente étude était d'évaluer l'impact sur le nombre de cas d'exposition au baclofène colligés dans l'ensemble des CAPTV français de la parution en octobre 2008 du livre du Dr Ameisen (cf. saisine de l'Afssaps en annexe 1).

1 Matériel et méthodes

Etude rétrospective des cas d'exposition par voie orale à une spécialité contenant du baclofène, à partir de l'interrogation des systèmes d'information des CAPTV, avec dénombrement par année et selon les circonstances, des cas d'exposition avec symptômes, des cas sévères et des cas avec décès, en ajustant ces dénombrements sur l'activité annuelle des CAPTV, et sur les volumes de vente ou sur le nombre de patients traités par baclofène.

Définitions

- un cas était défini par l'exposition par voie orale d'un sujet à une spécialité contenant du baclofène (que cette spécialité soit seule ou bien associée à une ou plusieurs autres spécialités ou toxiques), signalée à l'un des CAPTV français et enregistrée durant la période 1^{er} janvier 2000 – 31 décembre 2010, dans le système d'information des CAPTV. Les cas d'exposition par une autre voie (y compris le contact buccal) et les cas d'exposition chez l'animal ont été exclus. Les CAPTV alimentant la base et l'antériorité de leurs données sont présentés en annexe 2 ;
- la désignation baclofène regroupait dans le système d'information le baclofène, la classe ATC M03BX01, Baclofène Irex^{®1} et Liorésal[®] ;

¹ Baclofène Irex[®] jusqu'en 2006, Baclofène Winthrop[®] jusqu'en 2011, Baclofène Zentiva[®] depuis ; tous sont des génériques de Sanofi.

- les circonstances envisagées ont été :
 - le contexte d'une exposition accidentelle, principalement de l'enfant (= accident de la vie courante, défaut de perception du risque) ; elle traduit notamment la disponibilité à domicile du baclofène ;
 - le contexte d'une utilisation thérapeutique, regroupant les erreurs thérapeutiques, les mésusages et effets indésirables médicamenteux, objets de la demande ;
 - le contexte de conduite suicidaire, regroupant les expositions médicamenteuses volontaires ; elles traduisent aussi la disponibilité du baclofène, mais leur éventuelle augmentation, et notamment l'augmentation du nombre de cas sévères, pourraient être une source d'inquiétude ;
 - les autres situations : toutes les circonstances restantes ;
- la sévérité de l'intoxication a été appréciée à partir des signes traduisant une complication neurologique (convulsions, état de mal convulsif, coma sans précision, coma avec un score de Glasgow [GCS] inférieur ou égal à 9, coma dépassé), cardio-circulatoire (arrêt cardiaque, arythmie, pression artérielle systolique < 80 mm Hg, œdème aigu du poumon [OAP], troubles du rythme cardiaque ou choc) ou respiratoire (apnée, bradypnée / pause respiratoire, cyanose, détresse respiratoire, dyspnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]) et le décès.

L'analyse a dénombré le nombre de cas d'exposition, d'exposition symptomatique, d'exposition symptomatique sévère et de décès :

- pour l'ensemble des cas d'exposition (mono-exposition et poly-expositions), puis pour les seuls cas de mono-exposition (baclofène seul) ;
- par année et particulièrement par périodes d'intérêt :
 - avant la parution du livre : 2000-2008 (ou 2007-2008 selon la disponibilité des données) ;
 - après sa parution : 2009-2010 ;
- par circonstances (contexte accidentel, de suicide, d'une utilisation thérapeutique, autres).

Un premier ajustement a été réalisé intégrant :

- les fluctuations annuelles de l'activité des CAPTV (sous la forme du nombre annuel de cas d'exposition tous médicaments confondus enregistrés dans les systèmes d'information des CAPTV) ;
- le volume annuel de ventes de spécialités à base de baclofène. Ces données ont été fournies par l'Afssaps (Base Taxe). Ont été retenues, pour cet ajustement, les formes orales (exclusion des formes injectables) vendues à l'officine (exclusion des boîtes dispensées à l'hôpital). Comme une boîte de spécialités génériques contient 30 comprimés dosés à 10 mg de baclofène et une boîte Lioréal[®] 50 comprimés du même dosage, une pondération en « équivalent boîte de 50 comprimés » a été utilisée. Les résultats sont présentés sous la forme d'un index (indice 1 en 2000).

Un deuxième ajustement a été réalisé pour la période 2007-2010 à l'aide de l'estimation du nombre de patients traités par baclofène à partir du système national d'information inter régime de l'assurance maladie (Sniiram). L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) hors sections locales mutualistes², représentatif des bénéficiaires des régimes obligatoires de l'Assurance-maladie, a permis une première extrapolation (x 97). Pour intégrer les données inter régimes, une seconde extrapolation a été réalisée (x 1,35). Les résultats sont présentés sous la forme d'un index annuel (indice 1 en 2007).

Enfin, d'autres ajustements ont été utilisés pour vérifier la stabilité des résultats (ajustements utilisant les ventes officine+hôpital, les dénombrements annuels de cas résultant d'une conduite suicidaire tous médicaments, de cas associés à un contexte d'utilisation thérapeutique tous médicaments et de cas sévères tous médicaments).

Les taux moyens d'événements ajustés pour les 2 périodes ont été calculés et comparés. Les comparaisons statistiques ont utilisé le test du Chi2 (ou le cas échéant le test exact de Fisher) pour les variables qualitatives, le test de Mann et Whitney pour les variables continues.

² C'est à dire hors mutuelles des fonctionnaires, de l'éducation nationale et des étudiants.

2 Résultats

2.1 Dénombrement des cas avec baclofène associé ou non à d'autres agents

Sept-cent-trente-cinq (735) cas d'exposition dans lesquels du baclofène était présent ont été dénombrés entre 2000 et 2010. Les distributions par année et selon les circonstances des cas d'exposition (n=735), des cas d'exposition avec symptômes (n=328, 45% des cas d'exposition), des cas sévères (n=118, 16%) et des cas avec décès (n=3, 0,4%) sont présentées dans les tableaux 1 à 4.

Tableau 1. Distribution des cas d'exposition par année et selon les circonstances

Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	8	6	9	9	11	14	14	10	14	19	11	125
contexte thérapeutique	5	14	16	26	18	37	36	25	34	58	61	330
contexte suicidaire	15	10	17	19	17	13	9	24	19	42	55	240
autres circonstances	4	2	1	3	3	4	4	4	3	5	7	40
Total	32	32	43	57	49	68	63	63	70	124	134	735

Tableau 2. Distribution des cas d'exposition avec symptômes par année et selon les circonstances

Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	4	0	2	1	5	2	2	1	1	2	4	24
contexte thérapeutique	4	1	1	9	4	9	8	3	7	12	12	70
contexte suicidaire	12	9	12	15	16	12	8	16	18	38	52	208
autres circonstances	3	0	1	1	1	5	2	2	2	4	5	26
Total	23	10	16	26	26	28	20	22	28	56	73	328

Tableau 3. Distribution des cas sévères par année et selon les circonstances

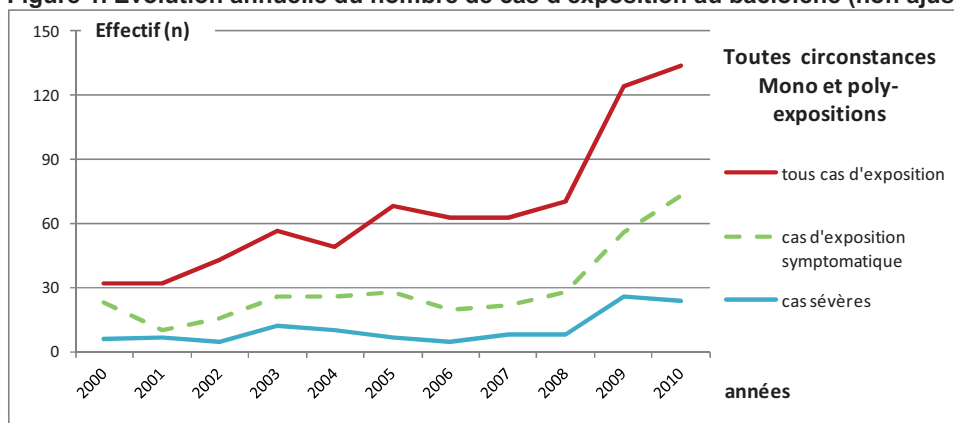
Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
contexte thérapeutique	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	4
contexte suicidaire	4	7	5	10	9	6	3	6	8	26	23	107
autres circonstances	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	5
Total	6	7	5	12	10	7	5	8	8	26	24	118

Tableau 4. Distribution des cas avec décès par année et selon les circonstances

Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
contexte thérapeutique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
contexte suicidaire	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
autres circonstances	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3

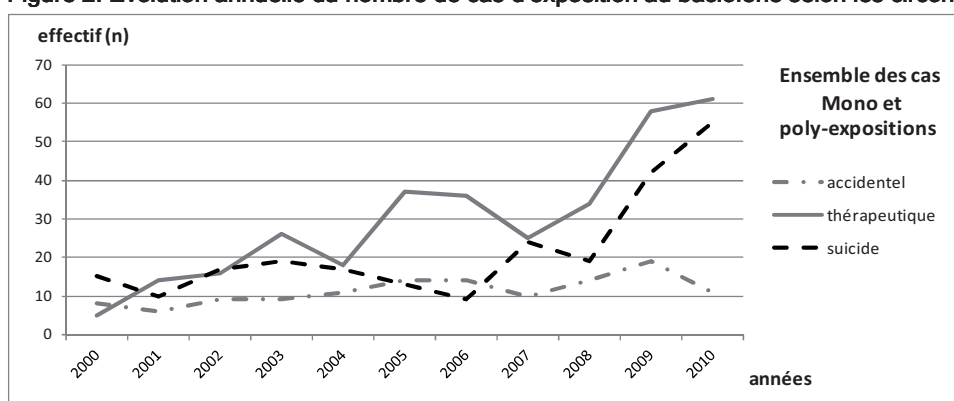
Les 3 premières séries montrent une nette augmentation du nombre de cas durant les années 2009 et 2010. Cette augmentation est illustrée pour l'ensemble des cas d'exposition dans la figure 1.

Figure 1. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au baclofène (non ajusté)



L'évolution annuelle du nombre total de cas d'exposition au baclofène selon les circonstances est présentée dans la figure 2.

Figure 2. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au baclofène selon les circonstances (non ajusté)



L'augmentation du nombre de cas apparaissait nette en 2009 et en 2010 pour les contextes d'utilisation thérapeutique et de conduite suicidaire.

La proportion des différentes circonstances, durant les 2 périodes 2000-2008 et 2009-2010, est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Proportion des circonstances d'exposition durant les 2 périodes

Cas	Circonstances	Périodes		Total (%)	Significativité (p)
		2000-2008 (%)	2009-2010 (%)		
ensemble des cas	contexte accidentel	19,9	11,6	17,0	0,02
	contexte thérapeutique	44,2	46,1	44,9	
	contexte suicidaire	30,0	37,6	32,7	
	autres circonstances	6,1	4,3	5,4	
cas avec symptômes	contexte accidentel	9,0	4,7	7,3	0,24
	contexte thérapeutique	23,1	18,6	21,3	
	contexte suicidaire	59,3	69,8	63,4	
	autres circonstances	8,5	7,0	7,9	
cas sévères	contexte accidentel	1,5	2,0	1,7	0,03
	contexte thérapeutique	5,9	0,0	3,4	
	contexte suicidaire	85,3	98,0	90,7	
	autres circonstances	7,4	0,0	4,2	

Pour l'ensemble des 2 périodes, les expositions dans le contexte d'une utilisation thérapeutique (effet indésirable, erreur thérapeutique, mésusage) ont représenté 44,9% des expositions (n=330), 21,3% des cas symptomatiques (n=70) et 3,4% des cas sévères (n=4). Dans ce contexte, aucun décès n'a été associé à la présence de baclofène.

La répartition des cas selon les circonstances montre entre les deux périodes une différence significative de leur distribution pour l'ensemble des cas d'exposition et pour les cas sévères. Les circonstances qui contribuent le plus à ces différences sont pour l'ensemble des cas le contexte accidentel (diminution d'une période à l'autre) et le contexte suicidaire (augmentation) et, pour les cas sévères, le seul contexte de conduite suicidaire (augmentation).

La proportion des cas liés à un contexte thérapeutique est sensiblement la même entre la période 2000-2008 et la période 2009-2010. En revanche, pour cette circonstance, la proportion des cas symptomatiques et des cas sévères diminuent durant la seconde période.

La proportion de cas sévères d'exposition au baclofène entre les 2 périodes 2000-2008 et 2009-2010 est indiquée dans le tableau 6, pour l'ensemble des circonstances et chacune d'entre elles.

Tableau 6. Proportion de cas sévères selon les circonstances entre les 2 périodes

Circonstances	Proportion de cas sévères		Significativité (p)
	2000-2008 (%)	2009-2010 (%)	
contexte accidentel	1,1	3,3	0,43*
contexte thérapeutique	1,9	0	0,30*
contexte suicidaire	40,6	50,5	0,35**
autres circonstances	17,9	0	0,30*
Total	14,3	19,4	0,13**

* test de Fisher ; ** test du Chi²

Les variations de la proportion de cas sévères entre les 2 périodes n'étaient pas significatives :
- pour l'ensemble des circonstances, la proportion moyenne était de 14,3% pour la période 2000-2008, et de 19,4% pour les années 2009 et 2010 (augmentation de 38%, p=0,13) ;
- lors d'une conduite suicidaire, ces proportions étaient respectivement de 40,6% et 50,5% (augmentation de 24%, p=0,35).

2.2 Dénombrement des cas de mono-exposition au baclofène

La limitation de l'analyse aux cas où la spécialité contenant le baclofène était le seul agent présent (mono-exposition) indique des résultats similaires. Deux-cent-quarante-sept (247) cas de mono-exposition au baclofène ont été dénombrés entre 2000 et 2010, ce qui représentait le tiers des cas (33,6%). Les distributions par année et selon les circonstances des cas d'exposition (n=247), des cas d'exposition avec symptômes (n=111, 44,9% des cas d'exposition avec le seul baclofène), des cas sévères (n=33, 13,4%) sont présentées dans les tableaux 7 à 9. Aucun décès n'a été mentionné lorsque le baclofène est le seul agent présent.

Tableau 7. Distribution des cas de mono-exposition au baclofène par année et selon les circonstances

Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	4	5	7	9	5	8	10	6	7	14	7	82
contexte thérapeutique	1	4	6	6	5	6	6	7	8	12	19	80
contexte suicidaire	4	1	7	4	8	2	4	6	6	6	19	67
autres circonstances	1	1	0	2	1	2	1	3	3	2	2	18
Total	10	11	20	21	19	18	21	22	24	34	47	247

Tableau 8. Distribution des cas avec symptômes de mono-exposition au baclofène par année et selon les circonstances

Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	2	1	0	2	1	2	1	1	1	2	1	14
contexte thérapeutique	1	0	0	2	1	4	2	2	0	5	9	26
contexte suicidaire	4	2	6	7	3	2	3	4	6	5	17	59
autres circonstances	1	0	0	0	1	2	1	2	2	1	2	12
Total	8	3	6	11	6	10	7	9	9	13	29	111

Tableau 9. Distribution des cas sévères de mono-exposition au baclofène par année et selon les circonstances

Circonstances	Années											Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
contexte accidentel	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
contexte thérapeutique	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
contexte suicidaire	3	0	2	2	4	0	1	1	2	4	7	26
autres circonstances	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	4
Total	4	0	2	2	5	1	2	3	2	4	8	33

La différence de dénombrement de cas sévères, après une exposition par le baclofène seul ou après une poly-exposition, n'était pas significative (respectivement 13,4% vs 16,1% ; $p=0,16$).

Lors d'une exposition par le baclofène seul, le contexte accidentel représentait 33,1% des expositions, le contexte thérapeutique (32,4%) et le contexte de conduite suicidaire 27,1%. Quand le contexte était accidentel, il s'agissait d'un exposé âgé de quelques mois à 18 ans dans 70% des cas.

Les 3 séries (tableaux 7 à 9) montrent globalement une augmentation du nombre de cas durant les années 2009-2010 pour l'ensemble des circonstances, moins nettement lors d'un contexte de conduite suicidaire pour lequel l'augmentation n'apparaît plus marquée que pour l'année 2010 (de fait, les tentatives de suicides médicamenteuses sont volontiers multi agents).

Les expositions associées à un contexte d'utilisation thérapeutique (effet indésirable, erreur thérapeutique, mésusage) représentent 32,4% des expositions au baclofène seul ($n=80$), 23,4% des cas symptomatiques ($n=26$) et 6,1% des cas sévères ($n=2$).

2.3 Ajustements

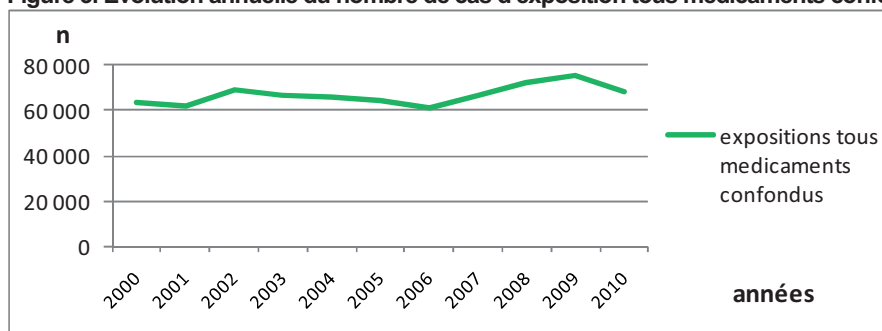
2.3.1 Variables d'ajustement

Les dénombrements annuels des indicateurs ont été ajustés :

- sur le nombre annuel de cas d'exposition tous médicaments confondus et sur le volume annuel de ventes de spécialités contenant du baclofène ;
- ou bien, pour la période 2007-2010, sur le nombre annuel de cas d'exposition tous médicaments confondus et sur le nombre de patients traités par du baclofène.

L'évolution annuelle du nombre de cas d'exposition tous médicaments confondus notifiés aux CAPTV est présentée dans la figure 3. Ce nombre annuel varie de 61 959 à 75 401 cas. L'augmentation à partir de 2007 correspond vraisemblablement à l'incorporation de 2 CAPTV dans le système d'information (annexe 2).

Figure 3. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition tous médicaments confondus notifiés aux CAPTV



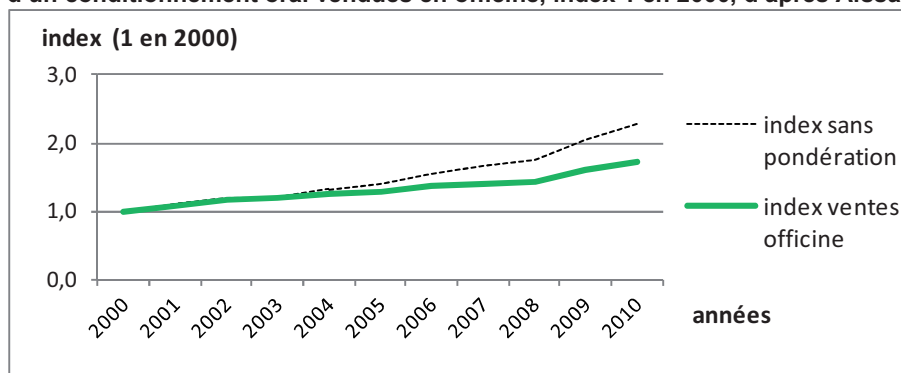
L'intégration des données de vente a demandé un traitement préalable. Pour prendre en compte la différence de nombre de comprimés et donc de quantité de baclofène présente dans les boîtes de générique (Baclofène Irex®, 30 comprimés à 10 mg) et de princeps (Liorésal®, 50 comprimés à 10 mg), une pondération a été introduite, qui revient à convertir les données en équivalent de boîte de 50 comprimés.

Les données mises à disposition englobaient 2 types de dispensateurs différents, les officines et les hôpitaux. La proportion des ventes à un hôpital a représenté entre 2000 et 2010 de 10,8% à 12,8% du total, cette proportion diminuant régulièrement de 2007 (12,3%) à 2010 (10,8%).

Dans le même temps, les ventes en officine ont augmenté de 72% (+44,4% de 2000 à 2008 ; +19,3% de 2008 à 2010).

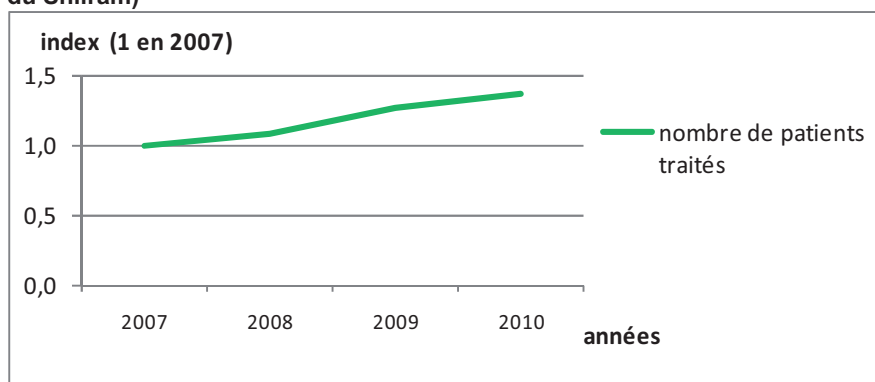
L'analyse a été conduite avec les seules données de ventes en officine. L'évolution des données de vente (après pondération selon le nombre de comprimés par boîte) est présentée dans la figure 4, en utilisant un index (indice 1 en 2000).

Figure 4. Evolution annuelle des ventes de spécialités à base de baclofène en officine (nombre de boîtes d'un conditionnement oral vendues en officine, index 1 en 2000, d'après Afssaps)



Pour les années 2007 – 2010, une estimation du nombre de patients traités était disponible. Elle a été établie à partir de l'échantillon général des bénéficiaires du Sniiram (figure 5).

Figure 5. Evolution annuelle du nombre de patients traités par baclofène (index 1 en 2007, d'après l'EGB du Sniiram)



Les figures 4 et 5 traduisent une augmentation des ventes de baclofène (de 72% entre 2000 et 2010) et du nombre de patients traités par baclofène (de 37% entre 2007 et 2010). En se focalisant sur l'évolution des indicateurs entre 2008 et 2010, l'augmentation était de 19,3% pour les volumes de ventes et de 27% pour le nombre de patients traités.

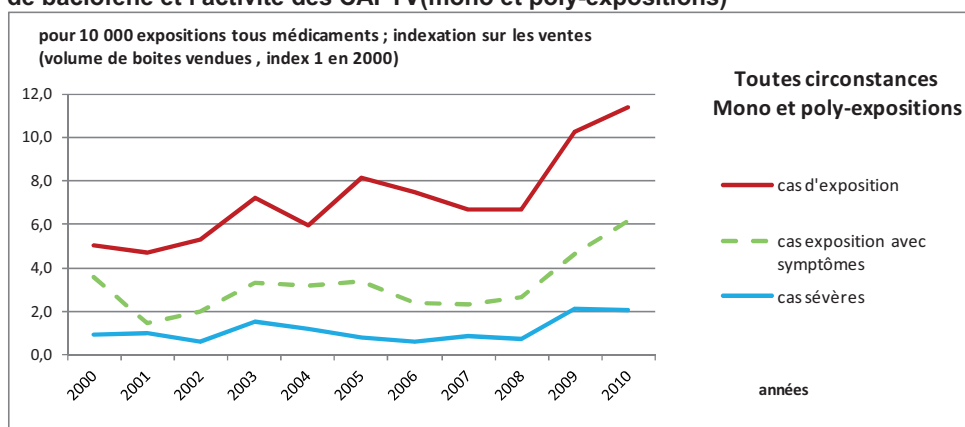
2.3.2 Ajustement sur l'activité des CAPTV et le volume de ventes de baclofène

• Cas d'exposition toutes circonstances

Ce double ajustement a permis de produire pour chaque série un indicateur pour 10 000 expositions tous médicaments confondus indexé sur le volume des ventes (indice 1 en 2000). Les séries d'événements ajustés sur cet indicateur sont présentées dans la figure 6 pour l'ensemble des circonstances.

L'effet propre de chaque ajustement (effet de l'activité des CAPTV seul, effet du volume de vente seul) peut être apprécié dans les figures I et II en annexe 3.

Figure 6. Expositions au baclofène toutes circonstances : ajustement des séries sur les ventes annuelles de baclofène et l'activité des CAPTV(mono et poly-expositions)



Durant la période 2009-2010, après ajustement, il existait une augmentation des indicateurs que ce soit pour l'ensemble des cas d'exposition, les cas symptomatiques et les cas sévères. L'augmentation des taux moyens entre les 2 périodes était significative dans toutes ces situations (tableau 10).

Tableau 10. Comparaison entre les 2 périodes – toutes circonstances

Circonstances	Période 2000-2008 (9 années)		Période 2009-2010 (2 années)		Variation (%)	Significativité p (MW)	
	moyenne	médiane	moyenne	médiane			
toutes circonstances	cas d'exposition*	6,4	6,7	10,8	10,8	+70	0,037
	cas symptomatique*	2,7	2,7	5,4	5,4	+100	0,037
	cas sévère*	0,9	0,9	2,1	2,1	+124	0,037

* pour 10 000 expositions à des médicaments enregistrées par les CAPTV français et après ajustement sur les ventes

Ces résultats établissent le nombre ajusté moyen de cas pour les 2 périodes. On y retrouve les résultats du tableau 6 : par exemple, pour la première période, le rapport entre le nombre ajusté de cas sévères (0,9) à celui de cas d'exposition (6,4) est de 14,1%³. L'augmentation de 124% du nombre ajusté de cas sévères intègre comme composantes l'augmentation du nombre de cas d'exposition (+70%) et l'augmentation du nombre de cas sévères (+32%)⁴.

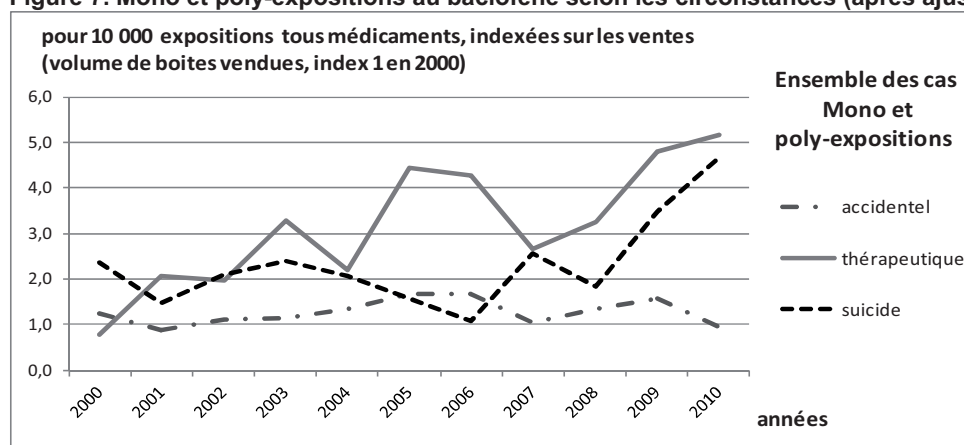
L'analyse de sensibilité réalisée avec un ajustement construit à partir de l'ensemble des données de volume de ventes (officine + hôpital) a produit des résultats strictement identiques (cf. figure III en annexe 3). Lorsque l'analyse a été restreinte aux mono-expositions au baclofène, le constat est apparu moins marqué (cf. figure IV et son commentaire en annexe 3).

Les séries ajustées de l'ensemble des cas d'exposition au baclofène (mono et poly-expositions) selon les circonstances sont présentées figure 7.

³ Soit proche de 14,3%, aux erreurs d'arrondi près.

⁴ Augmentation de +70% soit 1,70 ; de +32% soit 1,32 ; 1.70*1.32 = 2,24 soit +124% d'augmentation.

Figure 7. Mono et poly-expositions au baclofène selon les circonstances (après ajustement)



La tendance à l'augmentation des taux annuels pour le contexte d'utilisation thérapeutique et le contexte de conduite suicidaire indiqués sur la figure 7 ont incité à détailler les circonstances.

• **Cas d'exposition dans un contexte accidentel**

L'analyse de l'évolution du nombre ajusté de cas d'exposition associée à un contexte accidentel montre une stabilité de tendance au cours du temps, sur la figure 7 comme dans le tableau 11 (taux moyens selon les 2 périodes identique).

Tableau 11. Comparaison entre les 2 périodes – contexte d'exposition accidentelle

Circonstances	Période 2000-2008 (9 années)		Période 2009-2010 (2 années)		Variation (%)	Significativité p (MW)
	moyenne	médiane	moyenne	médiane		
contexte accidentel* cas d'exposition	1,3	1,3	1,3	1,3	-2	0,79

* pour 10 000 expositions à des médicaments enregistrées par les CAPTV français et après ajustement sur les ventes

• **Cas d'exposition dans un contexte d'utilisation thérapeutique**

Dans ce contexte, il existait une tendance à l'augmentation des taux annuels de l'ensemble des cas d'exposition mais, du fait de petits effectifs, avec d'importantes fluctuations (figure 8). Entre les périodes 2000-2008 et 2009-2010, cette augmentation était significative pour l'ensemble des cas d'exposition, mais pas pour le nombre de cas sévères (tableau 12).

Figure 8. Mono et poly-expositions au baclofène dans un contexte thérapeutique (après ajustement)

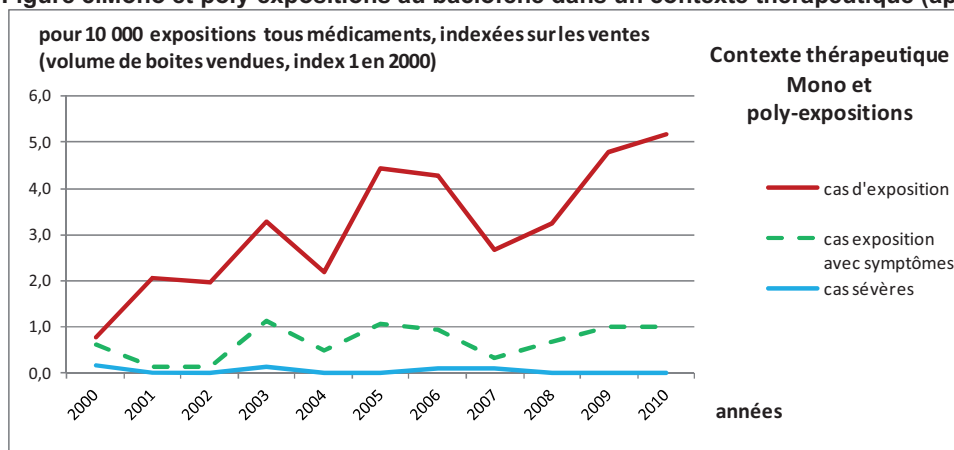


Tableau 12. Comparaison entre les 2 périodes – contexte d'utilisation thérapeutique

Circonstances	Période 2000-2008 (9 années)		Période 2009-2010 (2 années)		Variation (%)	Significativité p (MW)	
	moyenne	médiane	moyenne	médiane			
contexte thérapeutique*	cas d'exposition	2,8	2,7	5,0	5,0	+80	0,037
	cas symptomatique*	0,6	0,6	1,0	1,0	+63	0,30
	cas sévère*	0,1	0,0	0,0	0,0	-	0,34

* pour 10 000 expositions à des médicaments enregistrées par les CAPTV français et après ajustement sur les ventes

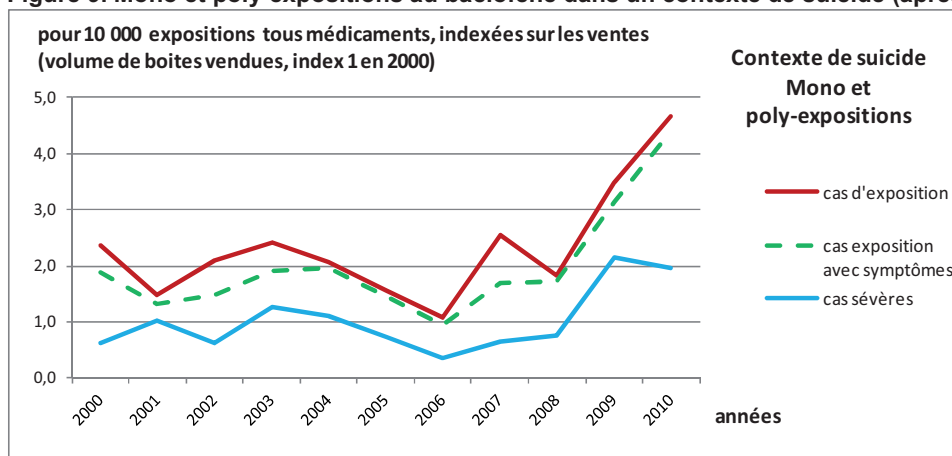
Les nombres ajustés de cas symptomatiques comme de cas sévères sont restés stables dans le temps.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en proposant un ajustement non pas sur le nombre de cas d'exposition tous médicaments confondus mais sur le nombre de cas d'exposition dans ce même contexte thérapeutique tous médicaments confondus : elle a produit les mêmes profils de résultats, mais avec une augmentation du nombre des cas d'exposition de 43% (qui n'était pas significative, p=0,19, cf. figure V en annexe 3).

• **Cas d'exposition dans un contexte de conduite suicidaire**

La situation dans ce contexte est bien différente (figure 9).

Figure 9. Mono et poly-expositions au baclofène dans un contexte de suicide (après ajustement)



L'augmentation du nombre ajusté de cas de mono et poly-expositions à partir de 2009 est accompagnée d'une augmentation quasi similaire des cas symptomatiques et d'une augmentation moindre des cas sévères. La comparaison des taux annuels entre les 2 périodes montre une différence significative (tableau 13) pour l'ensemble des cas, pour les cas symptomatiques et les cas sévères.

Tableau 13. Comparaison entre les 2 périodes – contexte de conduite suicidaire

Circonstances	Période 2000-2008 (9 années)		Période 2009-2010 (2 années)		Variation (%)	Significativité p (MW)	
	moyenne	médiane	moyenne	médiane			
contexte suicide	cas d'exposition*	1,9	2,1	4,1	4,1	+110	0,037
	cas symptomatique*	1,6	1,7	3,8	3,8	+136	0,037
	cas sévère*	0,8	0,7	2,0	2,0	+159	0,037

* pour 10 000 expositions à des médicaments enregistrées par les CAPTV français et après ajustement sur les ventes

Ces résultats établissent le nombre ajusté moyen de cas pour les 2 périodes. De la même façon que précédemment (tableau 10 et son commentaire), l'augmentation de 159% du nombre ajusté de cas sévères intègre comme composantes l'augmentation du nombre de cas d'exposition (+110%) et l'augmentation du nombre de cas sévères (+23%).

Une analyse de sensibilité a été réalisée en proposant un ajustement non pas sur le nombre de cas d'exposition tous médicaments confondus mais sur le nombre de cas de conduite suicidaire tous médicaments confondus : elle a produit strictement les mêmes résultats (cf. figure VI en annexe 3). Un autre ajustement réalisé à partir du nombre de cas sévères apparus après une exposition tous médicaments confondus recensés dans les CAPTV n'a pas remis en cause l'augmentation du nombre ajusté des cas en 2009-2010 (cf. figure VII en annexe 3).

2.3.3 Ajustement sur l'activité des CAPTV et le nombre de patients traités

Réalisé à partir de l'échantillon général des bénéficiaires (EGB du Sniiram) entre 2007 et 2010, cet ajustement a permis de montrer sur les 2 périodes 2007-2008 et 2009-2010 :

- une augmentation en 2009 et 2010, pour toutes les circonstances, du nombre ajusté de l'ensemble des cas d'exposition, du nombre ajusté de cas avec symptômes et de cas sévères (figure 10 et tableau 14) ; cependant, malgré une augmentation de 62%, la proportion de cas sévères n'apparaît pas différente entre les 2 périodes ($p=0,07$, cf. tableau 15).
- l'absence d'augmentation du nombre ajusté de cas d'exposition accidentelle (figure 11 et tableau 14) ;
- une augmentation en 2009 et 2010, lors du contexte d'utilisation thérapeutique, du nombre ajusté de l'ensemble des cas d'exposition et du nombre ajusté de cas avec symptômes (figure 12 et tableau 14), mais pas du nombre de cas sévères ;
- une augmentation en 2009 et 2010, lors d'un contexte de conduite suicidaire, du nombre de cas ajusté de l'ensemble des cas d'exposition, du nombre ajusté de cas avec symptômes et de cas sévères (figure 13 et tableau 14). La proportion de cas sévères était de 32,6% pour la première période et de 50,5% pour la seconde ($p=0,049$, tableau 15). Cette augmentation de la proportion de cas sévères n'est que peu expliquée par une modification d'activité des CAPTV en matière de notification des cas sévères (la proportion des cas sévères toutes circonstances et tous médicaments passe de 3,3 à 3,5% [cf. tableau 15], et celle de cas sévères dans un contexte suicidaire passe de 13,3 à 14,7% [cf. tableau 15]),

En comparaison avec les résultats antérieurs, ceux-ci apparaissent plus satisfaisants car établis à partir d'un nombre estimé de patients traités. En revanche, les données ne sont disponibles qu'à partir de 2007 et sont, de ce fait, difficilement comparables. Toutefois, il a été vérifié que sur la même période 2007-2010, les 2 approches (volume de ventes de boîtes de spécialités à base de baclofène, nombre de patients traités) conduisent strictement aux mêmes résultats.

Figure 10. Expositions au baclofène toutes circonstances : ajustement sur l'activité des CAPTV et le nombre de patients traités (mono et poly-expositions)

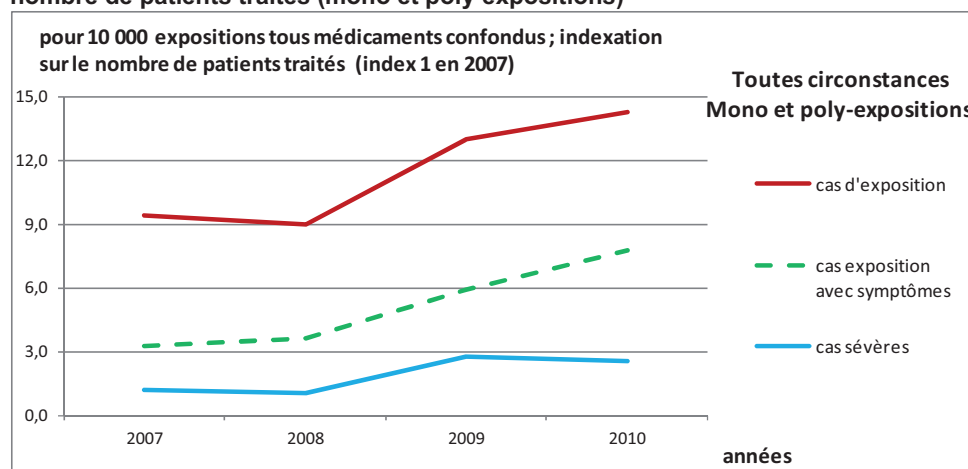


Tableau 14. Comparaison entre les 2 périodes – ajustement sur le nombre de patients traités et sur l'activité des CAPTV

Circonstances		Nombre de cas pour 10 000 cas d'exposition tous médicaments confondus, avec indexation sur le nombre de patients traités par baclofène		
		Période 2007-2008	Période 2009-2010	Variation (%)
		(n=2 années) moyenne	(n=2 années) moyenne	
toutes circonstances	cas d'exposition*	9,2	13,6	+47
	cas symptomatique*	3,5	6,8	+96
	cas sévère*	1,1	2,6	+137
contexte accidentel	cas d'exposition*	1,7	1,6	-5,1
	cas d'exposition*	4,1	6,3	+53
contexte thérapeutique	cas symptomatique*	0,7	1,3	+82
	cas sévère*	0,1	0	-
	cas d'exposition*	3,0	5,1	+71
contexte suicide	cas symptomatique*	2,4	4,8	+101
	cas sévère*	1,0	2,6	+166

* pour 10 000 expositions à des médicaments enregistrées par les CAPTV français et après ajustement sur les ventes

Tableau 15. Comparaison entre les 2 périodes de la proportion de cas sévères toutes circonstances et lors d'une conduite suicidaire

Circonstances		Périodes		p (Chi2)	
		2007-2008	2009-2010		
baclofène	toutes circonstances	cas sévères (n)	16	50	0,07
		cas d'exposition (n)	133	258	
		proportion cas sévères (%)	12,0	19,4	
	conduite suicidaire	cas sévères (n)	14	49	0,049
		cas d'exposition (n)	43	97	
		proportion cas sévères (%)	32,6	50,5	
tous médicaments	toutes circonstances	cas sévères (n)	4 535	5 015	<0,001
		cas d'exposition (n)	139 098	143 938	
		proportion cas sévères (%)	3,3	3,5	
	conduite suicidaire	cas sévères (n)	4 535	5 015	<0,001
		cas d'exposition (n)	34 030	34 090	
		proportion cas sévères (%)	13,3	14,7	

Figure 11. Exposition au baclofène associée à un contexte accidentel : ajustement sur l'activité des CAPTV et le nombre de patients traités (mono et poly-expositions)

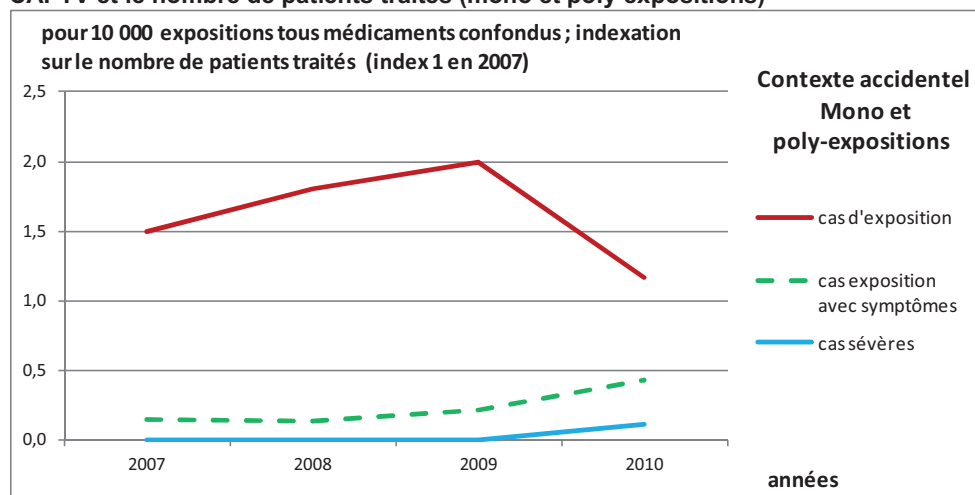


Figure 12. Exposition au baclofène associée à un contexte thérapeutique : ajustement sur l'activité des CAPTV et le nombre de patients traités (mono et poly-expositions)

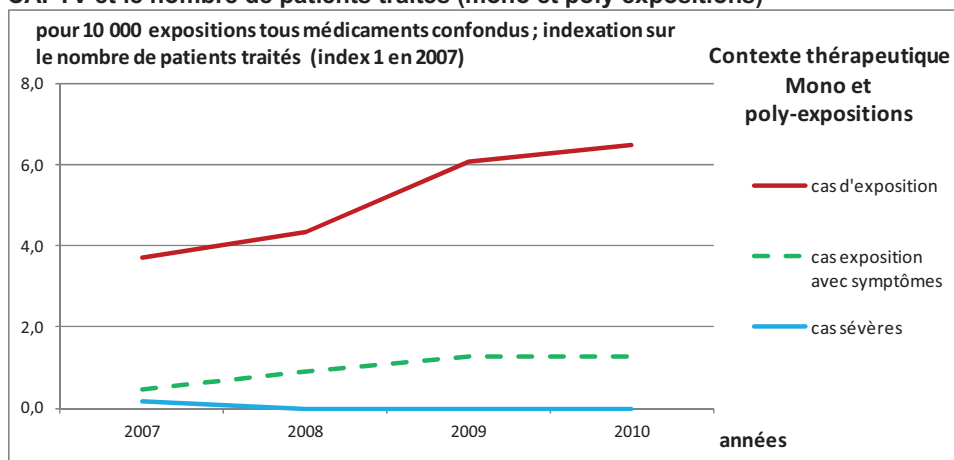
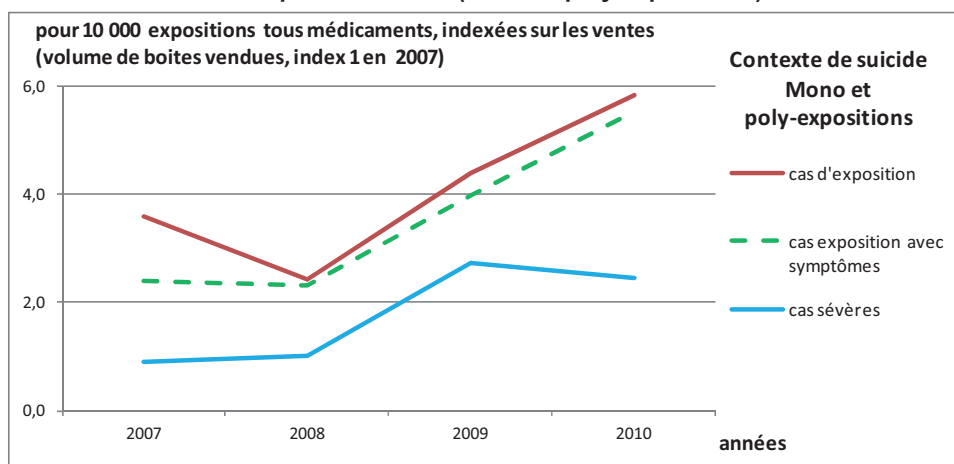


Figure 13. Exposition au baclofène associée à un contexte de suicide : ajustement sur l'activité des CAPTV et le nombre de patients traités (mono et poly-expositions)



Sauf pour les expositions symptomatiques dans un contexte thérapeutique, ces résultats paraissent confirmer ceux obtenus précédemment, malgré le fait qu'ils intègrent un indicateur disponible sur une période plus restreinte, ce qui n'a pas permis de tester leur significativité statistique (petits effectifs).

3 Discussion

La consommation au long cours d'éthanol induit une réduction des niveaux de Gaba et de la sensibilité des récepteurs Gaba parallèlement à une activation du système du glutamate, ce qui conduit en l'absence d'éthanol à une hyperactivité du système nerveux et à une augmentation de la libération de dopamine au niveau du système méso limbique, impliqué dans le circuit de la récompense. Le baclofène agit comme un agoniste du récepteur Gaba-B et possiblement comme un inhibiteur dopaminergique. L'utilisation d'une benzodiazépine en première ligne dans le sevrage alcoolique expose à un risque d'effet indésirable, en particulier à une addiction. L'intérêt du baclofène dans cette indication résiderait notamment en l'absence d'effet indésirable addictogène (pas d'euphorie, pas de plaisir, pas de craving liés à la prise de baclofène), et en une diminution importante du craving vis-à-vis de l'alcool [4].

Au moment où se poursuivaient les efforts pour mettre en place un PHRC⁵ dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du baclofène dans l'obtention et le maintien du sevrage alcoolique, la question d'un impact éventuel de la sortie en octobre 2008 de l'ouvrage du Dr Ameisen s'est posée.

L'analyse des ventes de baclofène (figure 4) indique une augmentation progressive des ventes depuis 2000 et notamment à partir de 2009, ce qui pourrait être compatible avec un effet lié à la sortie du livre. Pour expliquer l'augmentation progressive des ventes depuis 2000, il faut rappeler les travaux de la même équipe italienne d'abord pré cliniques depuis le début des années 2000 [5] puis cliniques à partir de 2002[6]et enfin la première publication du Dr Ameisen en 2005 (sur l'internet depuis 2004) [2]. Cette évolution des ventes est confirmée par l'analyse du nombre de patients traités par le baclofène depuis 2007 qui montre lui aussi une augmentation à partir de 2009 (figure 5).

L'ensemble de ces constats est donc compatible avec une utilisation en France du baclofène en dehors des indications de l'AMM⁶.

Pourtant, en dehors des aspects réglementaires de cette déviation d'utilisation, le bien-fondé scientifique de ce nouvel emploi n'apparaît pas clairement établi. Une récente revue Cochrane ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du baclofène dans le sevrage alcoolique a identifié 82 références jusqu'à septembre 2010, en a sélectionné 7 comme répondant aux critères d'inclusion (essai clinique contrôlé contre placebo ou non, randomisé), n'en a finalement retenu qu'une seule et a conclu à l'insuffisance de données pour pouvoir recommander l'utilisation du baclofène dans cette indication [4]. La seule étude retenue était celle d'Addolorato *et al.* en 2006 [7], dont l'objectif était d'observer l'effet du baclofène utilisé lors du sevrage alcoolique. Cette étude contrôlée, randomisée, en simple aveugle, a permis d'enrôler 37 patients recevant soit du baclofène (n=18, 10 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours [posologie apparaissant faible au regard de l'objectif thérapeutique]), soit du diazépam (n=19, 0,5-0,75 mg/kg/j en 6 prises, pendant 6 jours, avec réduction progressive des doses durant les 4 derniers jours). Une diminution comparable des scores d'évaluation des signes de sevrage (CIWA-Ar) a été observée dans les deux groupes de traitement. Cette étude a été critiquée par 2 auteurs [8,9] qui ont relevé : un défaut de puissance pour montrer une éventuelle différence entre les 2 traitements, le simple aveugle (biais possible lors de l'évaluation du critère de jugement), une forte différence de la comparabilité initiale des 2 groupes (même si elle est en défaveur du baclofène), un fractionnement de doses du traitement de référence (le diazépam) différent de celui qui a montré son efficacité dans les précédentes études contrôlées.

En revanche, une autre étude de la même équipe [10] n'a pas été retenue dans la revue Cochrane [4] pour une mauvaise raison : les patients cirrhotiques ont été considérés comme présentant une encéphalopathie hépatique (liver encephalopathy) qui était un critère d'exclusion de cette revue [4], alors que les patients encéphalopathes (hepaticencephalopathy) avaient été exclus de l'étude [10]. Celle-ci avait comme objectif d'évaluer le maintien du sevrage alcoolique. Les auteurs ont enrôlé 84 patients cirrhotiques et alcoolo-dépendants, sevrés par du diazépam au moment de l'inclusion. Les patients ont alors reçu soit du baclofène pendant 12 semaines (15 mg/jour 3 jours, puis 30 mg/jour) soit un placebo. Le critère principal de jugement était la fréquence de la rechute définie par la prise soit de plus de 4 verres d'alcool dans une même journée, soit d'au moins 14 verres par semaine pendant au moins 4 semaines. La rechute était significativement plus élevée dans le groupe placebo vs baclofène après 30 jours de traitement (respectivement 38% vs 14%) et 60 jours de traitement (45% vs 19%). Le score évaluant le craving était diminué dans les 2 groupes au bout des 12 semaines. Il manquait à cette étude le suivi d'un score d'évaluation des signes de sevrage.

Depuis, une étude française non contrôlée a inclus en ambulatoire 181 patients parmi lesquels 132 ont été suivis pendant 1 an (homme 63% ; âge moyen 47 ans ; prise antérieure d'un médicament contre l'alcoolisme 85% ; avant l'inclusion, consommation d'alcool journalière moyenne de 192 g). Ils ont été traités par des doses de baclofène augmentées jusqu'à la diminution / disparition du craving (doses moyennes de 128 mg/j). Les 49 autres patients ont été perdus de vue (45) ou sont décédés (4). Au bout de 1 an, 106 patients avaient une consommation d'alcool normale au sens de l'OMS (soit 58,5% des patients inclus). Le craving mesuré par une échelle visuelle analogique était passé de 9,2 (sur 10) à 2,2, les γ -GT de 190 à 61 et la carbohydrete deficienttransferrin (CDT) de 3,61 à 1,9 (N < 1,3) [11].

⁵ Le PHRC aurait maintenant débuté.

⁶ Depuis, un point d'information « Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : actualisation » est paru sur le site de l'ANSM (Agence de sécurité sanitaire du médicament, l'actuel nom de l'Afssaps ; <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolodépendance-actualisation-Point-d-information>). Ainsi : « Les professionnels de santé sont encouragés à inclure dans des essais cliniques leurs patients alcoolodépendants, en échec des autres mesures de prise en charge, afin d'en faciliter le recrutement et de répondre au plus tôt aux questions posées. »

C'est donc dans ce contexte d'intérêt du baclofène dans le sevrage alcoolique, d'utilisation de baclofène hors AMM, sans démonstration d'efficacité, que l'Afssaps a sollicité le CCTV à deux reprises : la première fois en 2009 pour établir le profil toxicologique du baclofène et déterminer les doses au-delà desquelles apparaissent les premiers symptômes [3] ; la seconde fois pour mesurer un éventuel impact sur les cas notifiés aux CAPTV de la sortie du livre « Le dernier verre ».

La seconde et présente étude a montré, particulièrement en 2009 et 2010, une augmentation du volume des ventes de baclofène, du nombre de patients traités par baclofène et des cas notifiés aux CAPTV dans lesquels le baclofène est mentionné, principalement lors d'une utilisation thérapeutique ou dans un contexte de conduite suicidaire. Ces cas d'exposition étaient caractérisés par la présence de baclofène seul (dans un tiers des cas) ; dans les autres cas, le baclofène était associé à un ou plusieurs autres agents mais sans qu'il soit forcément le seul responsable des symptômes apparus ou de la sévérité du cas. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative de sévérité entre les expositions au baclofène seul et celles dans lesquelles plusieurs agents étaient associés ($p = 0,16$). L'augmentation des cas persistait après ajustement sur l'activité des CAPTV, sur le volume des ventes de baclofène et le nombre de patients traités par baclofène. L'un des ajustements utilisés, qui intègre le nombre de patients traités, permet de suggérer une augmentation des cas d'exposition symptomatique ou non, liée à un contexte thérapeutique, sans que cette augmentation ne s'accompagne d'une augmentation parallèle du nombre de cas sévères. En revanche, la comparaison du nombre de cas ajustés entre les périodes 2000-2008 et 2009-2010 pour l'ensemble des circonstances d'exposition et pour les expositions associées à contexte suicidaire montre une augmentation significative durant la seconde période du nombre de cas d'exposition et du nombre de cas sévères.

Les résultats obtenus dans cette présente étude sont compatibles avec une augmentation des cas, depuis la sortie de l'ouvrage. Comme l'ensemble des cas toutes circonstances confondues et les cas (sévéres ou non) en lien avec une conduite suicidaire augmentent plus que ne le voudrait l'augmentation des ventes, ces résultats suggèrent un impact particulier du baclofène devenu plus accessible à une population de patients en sevrage alcoolique plus volontiers à risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire.

On ne peut exclure qu'un biais de notoriété puisse expliquer ces augmentations : les cas associés à une utilisation thérapeutique ou à un geste suicidaire seraient plus souvent rapportés dans ce contexte d'utilisation déviée du baclofène, dont les risques ont été déjà signalés par ailleurs.

Il est peu probable que ces résultats soient biaisés par certaines activités de recueil systématique de cas d'exposition sévère ou létale parfois enregistrés dans le système d'information. En effet, des études de sensibilité n'ont pas modifié les résultats (ajustement sur le nombre annuel de cas sévères d'exposition tous médicaments confondus recensés dans les CAPTV, ajustement sur le nombre annuel de cas notifiés associés à un contexte thérapeutique, à un contexte de conduite suicidaire).

Comme nous ne disposons pas d'information sur le traitement médicamenteux de ces patients immédiatement avant le passage à l'acte, et en particulier sur la prise éventuelle de baclofène, il n'est pas possible à partir de cette étude d'étayer l'hypothèse d'un éventuel effet dépressogène qui pourrait être une conséquence de la prise de baclofène. De la même façon, cette étude ne permet pas de se prononcer sur un éventuel risque de dépendance, ce qui n'était pas un objectif de ce travail. La tolérance pharmacologique importante du baclofène, ainsi que l'utilisation chez des patients dépendants (voire poly-dépendants) en constituent des facteurs de risque. La présence de cas de sevrage n'a pas été spécifiquement recherchée ; toutefois, cette possibilité a été mentionnée, au moins dans 2 dossiers récents (2009 et 2010), dans un contexte de dépendance (tabagique pour l'un, éthylique pour l'autre) et de prise de fortes doses de baclofène. Par ailleurs, en 2012, en dehors de la période d'étude, un cas de syndrome de sevrage a été suspecté et est en cours de d'investigation.

Cette étude est aussi l'occasion d'évoquer les difficultés analytiques de la mise en évidence du baclofène. Cette molécule acide n'est pas extraite par le procédé habituellement mis en œuvre pour l'extraction de la grande majorité des molécules (qui sont basiques). De plus, selon la technique chromatographique utilisée, il peut exister au stade de la détection des interférences (i.e. défaut de séparation avec la caféine lorsqu'un détecteur à barrettes de diodes est utilisé). Des techniques de chromatographie couplées à la spectrométrie de masse deviennent nécessaires. Ainsi détection et dosage ne sont pas disponibles en routine et la recherche de baclofène devra être impérativement ciblée. Le clinicien non orienté par l'anamnèse est susceptible de méconnaître le diagnostic

étiologique, par exemple chez un patient présentant des troubles de conscience, des convulsions et/ou une bradycardie, Urgentistes, réanimateurs et biologistes devraient en être informés, les premiers du risque de méconnaître le diagnostic étiologique de l'intoxication, les derniers pour anticiper la recrudescence attendue de demandes d'analyse pour des cas d'intoxication impliquant le baclofène et, le cas échéant, mettre au point les méthodes de dosage requises.

Le profil de risque du baclofène lors d'une conduite suicidaire paraît préoccupant (c'est un déprimeur puissant du SNC utilisé chez un patient dépendant à l'alcool, à risque de dépression et de passage à l'acte). Ce risque devrait être porté à la connaissance des prescripteurs comme des autres acteurs de terrain (urgentistes, réanimateurs, biologistes). Il va nécessiter, dans cette indication, une évaluation précise de la balance bénéfico-risque.

4 Conclusion

Dans le contexte d'une utilisation du baclofène dans la prise en charge de patients alcoolo-dépendants, les données analysées à partir de l'activité des CAPTV ont montré que les cas d'exposition dans lesquels le baclofène était présent sont apparus plus nombreux en 2009 et 2010, en comparaison avec les années antérieures (2000-2008), même après ajustement sur l'activité des CAPTV, sur le volume des ventes des spécialités contenant du baclofène, et pour la période 2007-2010 sur le nombre de patients traités par baclofène. Ces observations sont compatibles avec l'hypothèse d'un impact sur le nombre de cas d'exposition de la sortie de l'ouvrage du Dr Ameisen en octobre 2008.

En revanche, cette étude ne permet pas de se prononcer sur l'éventuel risque de dépression ou de syndrome de sevrage pouvant apparaître lors de l'utilisation du baclofène à fortes doses.

5 Références

1. Ameisen O. Le dernier verre. Denöel, Paris, Octobre 2008.
2. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005 Mar-Apr;40(2):147-50. Epub 2004 Dec 13.
3. Comité de coordination de toxicovigilance. Cas d'exposition au baclofène : données des centres antipoison et de toxicovigilance, 2003-2007. Rapport fait à la demande de l'Afssaps, août 2009. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Baclofene_2009.pdf
4. Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008502. DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub2.
5. Colombo G, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, Addolorato G, Gessa GL. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-Preclinical evidence. *Alcohol ClinExp Res*. 2000 Jan;24(1):58-66.
6. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(5):504-8.
7. Addolorato G., Leggio L., et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *Am.J.Med.*2006 Mar;119(3):276e13-e18
8. Staiz R. Baclofen for alcohol withdrawal: not comparable to the gold standard(benzodiazepines). *Am.J.Med.*2007;120:e9.
9. O'Connor AB, Lang VJ. Baclofen not comparable to diazepam for alcohol withdrawal. *Am.J.Med.*2007;120:e5.
10. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1915-22.
11. Alexandre-Dubroeuq C. Alcool et haut dosage de baclofène. *Courrier des addictions* 2011;13(3).

6 Annexes

6.1 Saisine



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé
Direction de l'Évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques
Service de l'Évaluation et de la Surveillance du Risque
et de l'Information
Département de Toxicologie

Unité de Toxicologie Clinique
Vincent Gazin
Tél: 01 55 87 35 87
vincent.gazin@afssaps.sante.fr



Saint Denis, le

REPUBLIQUE FRANÇAISE

29 AVR. 2011

Institut de Veille Sanitaire

Département Santé Environnement
Secrétariat du Comité de Coordination de Toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de Coordination de
Toxicovigilance

Objet: saisine relative à l'utilisation hors AMM du baclofène dans le maintien du sevrage alcoolique

La parution en octobre 2008 du livre du docteur Ameisen « Le dernier verre » faisait état lors d'une auto-expérimentation de l'efficacité du baclofène (Lioresal®) par voie orale à forte dose (jusqu'à 270 mg/j) dans le maintien du sevrage alcoolique. Suite à une saisine de l'Afssaps en décembre 2008, le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) avait produit un rapport relatif aux cas d'exposition au baclofène sur la période allant de 2003 à 2007, dans le but de fournir une caractérisation des intoxications au baclofène.

Aujourd'hui, 2 ans après la parution du livre, l'Afssaps saisit le CCTV afin de connaître l'évolution du nombre de cas d'intoxication au baclofène suite à la promotion médiatique faite sur l'usage à forte dose du Baclofène.

Je vous prie d'agréer l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général
et par délégation
Le Directeur de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques

Pr-Philippe LECHAT

6.2 Base des cas d'intoxication : disponibilité des données par centre antipoison

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la base
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lille	Janvier 1988 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – aujourd'hui
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

6.3 Effet propre de chacun des ajustements

Figure I. Ajustement sur l'activité des CAPTV, à partir du dénombrement de l'ensemble des cas d'exposition toutes circonstances confondues

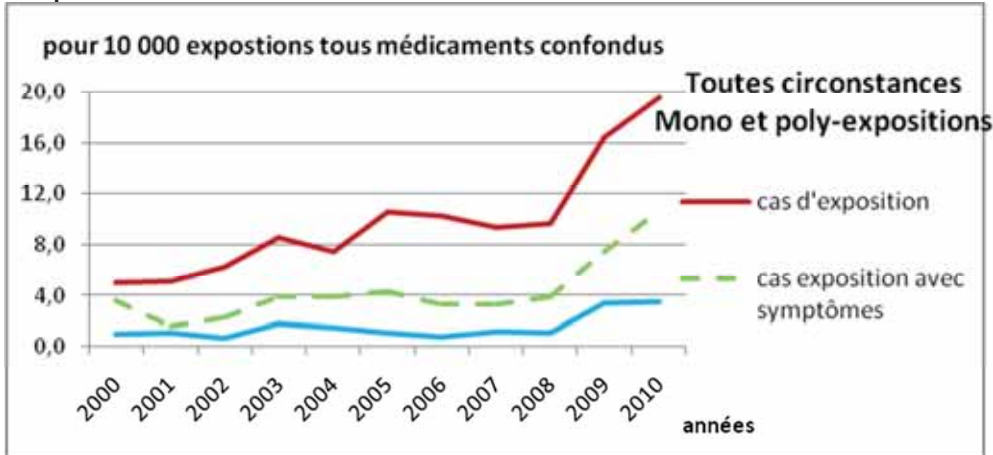


Figure II. Ajustement sur le volume de ventes de spécialités à base de baclofène

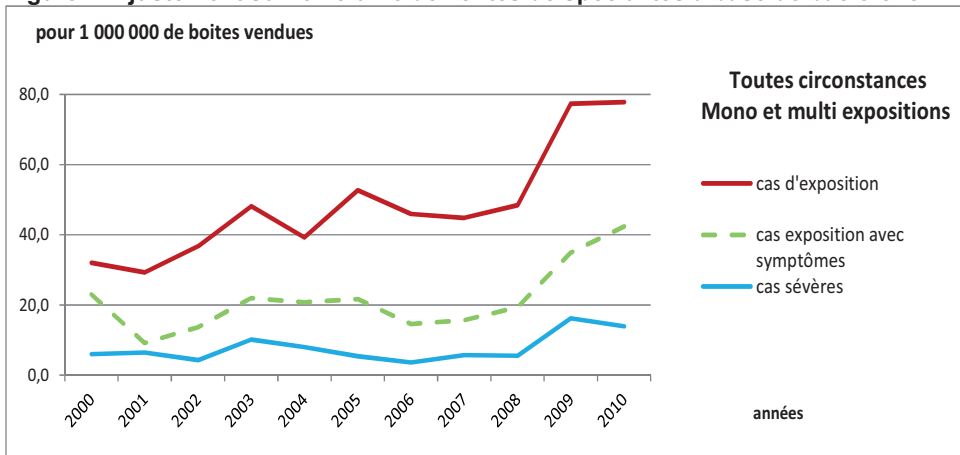


Figure III. Expositions au baclofène, toutes circonstances : ajustement sur les ventes annuelles de baclofène officine+hôpital et l'activité des CAPTV

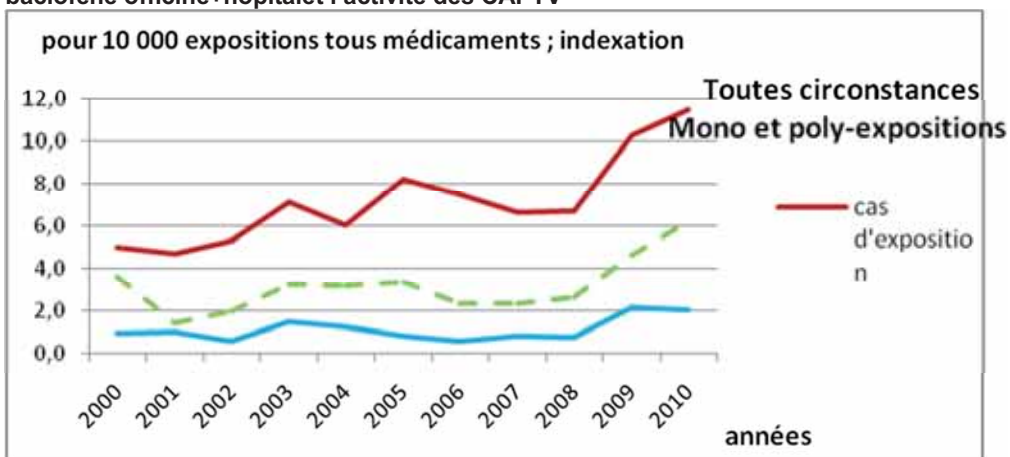
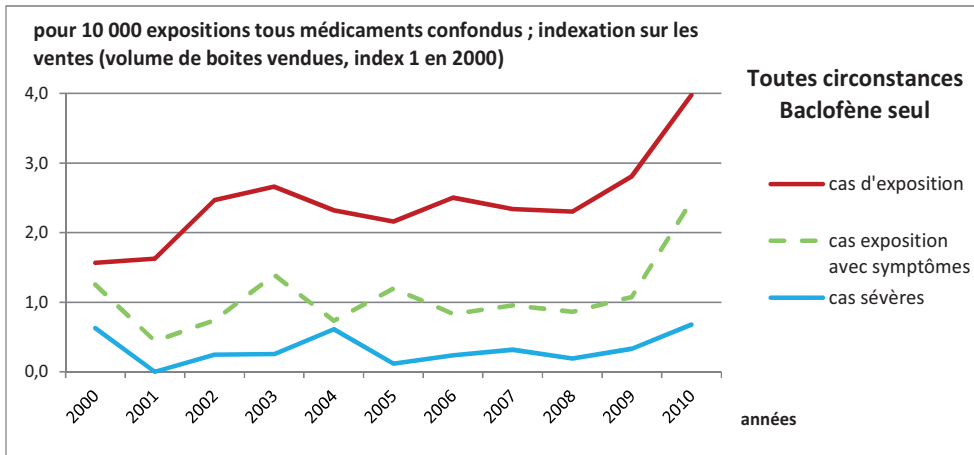


Figure IV. Expositions au baclofène seul, toutes circonstances : ajustement sur les ventes annuelles de baclofène et l'activité des CAPTV



En comparaison avec la figure 6 (ensemble des mono et poly-expositions), l'augmentation en 2009 et 2010 apparaît moins marquée notamment pour les expositions symptomatiques et sévères. En effet, lors d'une mono-exposition, la proportion de cas associés à un contexte de conduite suicidaire est plus réduite (les tentatives de suicide sont plus volontiers polymédicamenteuses) et de ce fait, les proportions de cas symptomatiques et sévères sont plus faibles.

Figure V. Expositions au baclofène dans un contexte thérapeutique : ajustement sur les ventes annuelles de baclofène et sur les expositions tous médicaments dans un contexte thérapeutique

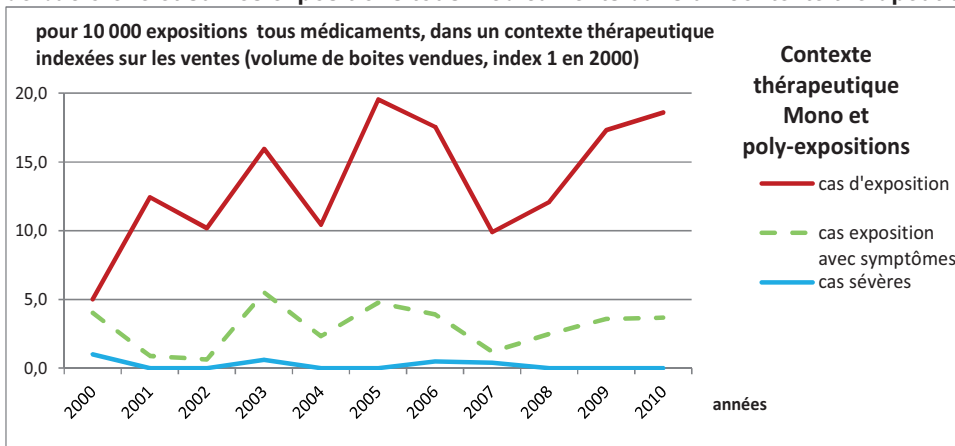


Figure VI. Expositions au baclofène dans un contexte de suicide: ajustement sur les ventes annuelles de baclofène et sur les expositions tous médicaments dans un contexte suicidaire

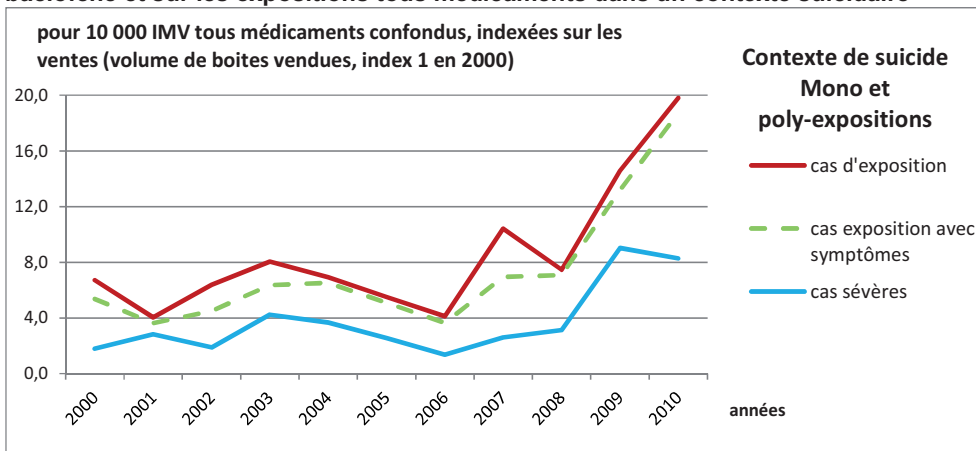


Figure VII. Cas sévères de mono et poly-expositions au baclofène : ajustement sur l'ensemble des cas sévères tous médicaments confondus

