

LETTRE D'INFORMATION N°3

Juillet – Août – Septembre 2015

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE,
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE RENNES



VOS QUESTIONS AU CRPV	1
Douleurs musculo-squelettiques à l'arrêt du Glivec®	1
VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	3
Retard au réveil et troubles visuels associés à la prégabaline dans un contexte d'anesthésie.....	3
INFORMATIONS ANSM.....	4
Point sur les données de tolérance du baclofène dans le traitement des addictions à l'alcool.....	4

VOS QUESTIONS AU CRPV

Douleurs musculo-squelettiques à l'arrêt du Glivec®

Mon patient a été traité par Glivec® (imatinib) pour une LMC. Il est aujourd'hui en rémission et le Glivec® a été arrêté ; il me signale l'apparition de douleurs des épaules et des coudes depuis la fin du traitement. Y a-t-il un lien avec le médicament ?

RAPPELS SUR LE GLIVEC®

Le Glivec® (imatinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases BCR-ABL ou PDGFR. Il est notamment utilisé dans le traitement des LMC et LAL chromosome Philadelphie positives. Dans la LMC, l'imatinib est efficace mais n'est pas exempt de toxicité :

➤ **12 % à 14 %** des patients sont contraints d'**arrêter** le traitement pour **cause d'effet indésirable**.

➤ **53%** des patients sous **imatinib à long terme** présentent des **problèmes chroniques de tolérance**, de gravité insuffisante pour justifier l'arrêt du médicament, mais susceptibles **d'altérer la qualité de vie des personnes traitées** [1].

C'est pourquoi, chez les patients présentant une réponse moléculaire majeure ou complète et durable sous imatinib, l'intérêt potentiel d'un arrêt du Glivec® a été évoqué, et plusieurs études sont en cours sur le sujet.

LES DOULEURS MUSCULOSQUELETTIQUES A L'ARRÊT DU GLIVEC®: UNE COMPLICATION DECRITE DANS LA LITTÉRATURE

En Europe notamment, une **étude multicentrique (EURO-SKI) a débuté en 2012**, afin d'évaluer la persistance de la **rémission moléculaire chez les patients atteints de LMC après l'arrêt des ITK**. Dans les centres suédois, parmi les 50 premiers sujets inclus, suivis pendant au moins 6 mois, **15 patients (30%)** ont rapporté des **douleurs musculo-squelettiques d'aggravation progressive 1 à 6 semaines après l'arrêt de l'imatinib** [2]. Les 15 patients avaient été traités par **imatinib depuis en moyenne 9 ans** (4 à 10 ans) avant l'arrêt.

La symptomatologie comprenait :

- **Une douleur localisée** à différentes parties du corps (**épaules, hanches, extrémités**).
- **Des myalgies**, voire un tableau évoquant une pseudo-polyarthrite rhizomélique.

Aucune anomalie majeure du bilan biologique n'était associée : la **CRP** était modérément augmentée chez 2 patients sur 10 dosés (3,5 et 7 mg/l) et normale chez les 8 autres ; les **CPK et LDH** étaient normales chez tous les patients dosés.

Sur les 15 patients, 6 ont connu une **rechute moléculaire dans les 6 mois après l'arrêt de l'ITK et ont dû reprendre l'imatinib** : une **régression complète des troubles musculo-squelettiques** a été observée chez ces 6 patients **en 1 à 3 mois suite à la réintroduction du médicament**. Il n'est pas apparu de lien entre l'apparition des douleurs musculo-squelettiques post-imatinib et le risque de rechute : le **taux de rechute moléculaire était similaire** que les patients aient **présenté ou non ce type de symptômes à l'arrêt du Glivec®**.

Suite à cette publication, les investigateurs de l'**étude A-STIM (étude observationnelle multicentrique en France évaluant la persistance de la réponse moléculaire à l'arrêt du Glivec®)** ont repris leurs données, afin d'**identifier rétrospectivement** les patients qui auraient pu présenter **cet effet** (il n'était pas prévu au départ de collecter les effets de bas grade dans le design de l'étude) [3]. Il a été estimé que **sur 80 patients inclus, 4 avaient présenté des douleurs musculo-squelettiques après l'arrêt de l'imatinib**. Les auteurs ajoutent que le nombre de cas est **probablement sous-estimé du fait du recueil rétrospectif**.

Très récemment, trois autres équipes (japonaise, coréenne et italienne) ont décrit le même phénomène.

Dans une petite cohorte de 13 patients, Ishii et al rapportent l'apparition de **douleurs musculo-squelettiques chez 5 patients sur 13, trois mois en moyenne après l'arrêt de l'imatinib** [4].

Galimberti et al décrivent des douleurs musculo-squelettiques (initialement localisées aux épaules, touchant parfois les bras et les hanches) chez **3 patients parmi 6 patients ayant arrêté l'imatinib depuis 2 à 3 semaines** [5].

Parmi **17 patients ayant arrêté l'imatinib**, Park et al recensent **6 cas de douleurs musculo-squelettiques survenant de façon progressive dans les 8 semaines suivant la fin du traitement** [1]. Les douleurs touchaient particulièrement les **épaules, les hanches, les mollets, les mains et les pieds**. Ces auteurs décrivent par ailleurs chez certains patients d'autres effets indésirables (prurit et fatigue) apparus après l'arrêt de l'imatinib.

L'évolution des douleurs musculo-squelettiques est généralement progressivement favorable en quelques semaines à quelques mois :

- Cohorte de Richter et al [2] : parmi les 9 patients n'ayant pas eu à reprendre l'imatinib, les douleurs ont **régressé totalement dans 3 cas, partiellement dans 4 cas, et sont restées stables dans 2 cas** (avec un suivi de 8 et 10 mois après l'arrêt).

- Parmi les patients d'Ishii et al [4] : une **amélioration progressive** des symptômes a été constatée chez **4 patients sur 5** ; chez le **dernier**, les douleurs n'ont **pas régressé**.

Concernant la prise en charge de ces douleurs, il n'y a pas de consensus établi :

- Dans la cohorte de Richter et al [2], chez 5 patients, des **corticoïdes** ont été prescrits avec une bonne amélioration de la symptomatologie ; un patient a toutefois présenté une récurrence des douleurs à l'arrêt des corticoïdes.

- Dans les cas rapportés d'Ishii et al [4], des **AINS** ont été administrés chez 4 patients, **sans** nécessité de **recours aux corticoïdes**.

- Les patients de Galimberti et al [5] ont été traités par **paracétamol sans amélioration des douleurs** ; un traitement par **méthylprednisolone** a été instauré, avec une **bonne efficacité** chez 2 patients sur 3. Toutefois, chez l'un de ces patients, une réapparition des douleurs a été constatée à l'arrêt du corticoïde (pris pendant huit semaines).

HYPOTHESES MECANISTIQUES

Le **mécanisme responsable** de ces douleurs musculo-squelettiques à l'arrêt du Glivec® n'est **pas élucidé**. L'imatinib inhibe plusieurs protéines cibles : **BCR-ABL, PDGFR α et β et c-kit** notamment. Galimberti et al [5] ont observé un **cas de douleurs musculo-squelettiques suite à l'arrêt d'un autre ITK multicible, le dasatinib (Sprycel®)**, également inhibiteur de **BCR-ABL, PDGFR β et c-kit**. Cela **laisse suspecter un mécanisme pharmacologique commun**.

Plusieurs hypothèses ont déjà été émises :

- ✦ Rousselot et al [3] ont évoqué l'implication du **récepteur à activité tyrosine kinase c-kit**, qui est exprimé à la surface de différents types de cellules. **Chez la souris, l'inhibition ou l'expression de c-kit** provoque une **hyposensibilité à la douleur au chaud ou au froid** [6]. **Chez l'Homme**, Ceko et al [6] ont retrouvé, dans une petite étude, une **élévation significative du seuil de nociception au chaud ou au froid** chez 31 patients traités par **l'imatinib**, par rapport à un groupe contrôle de patients sains. On pourrait donc envisager que la **levée brutale de l'inhibition de c-kit à l'arrêt de l'imatinib supprime cet effet antinociceptif** [2-3].

- ✦ Par ailleurs, Galimberti et al [5] ont observé que leurs 4 patients ayant développé des **douleurs à l'arrêt de l'imatinib ou du dasatinib** présentaient tous un **taux élevé de PDGFR β** (platelet-derived growth factor β) au moment des symptômes. Le PDGFR β est le ligand naturel du **PDGFR β , récepteur à activité tyrosine kinase inhibé par l'imatinib et le dasatinib**. Le **PDGFR β** est un facteur de croissance ; il est notamment impliqué dans la **physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR)**, en stimulant la prolifération de fibroblastes synoviaux producteurs de cytokines pro-inflammatoires [7-8]. Les patients atteints de **PR présentent des taux augmentés de PDGF et de PDGFR** [7]. Certains auteurs ont démontré in vitro que l'imatinib était capable de réduire la prolifération PDGF-dépendante des fibroblastes synoviaux nocifs de la PR [7]. Selon Galimberti et al [5], **la levée d'inhibition du PDGFR β à l'arrêt de l'imatinib pourrait entraîner une activation importante de ce récepteur au niveau du liquide synovial, à l'origine des symptômes**.

Au total, chez les patients qui ont bénéficié d'un traitement prolongé par imatinib, l'arrêt du médicament est effectivement susceptible d'entraîner l'apparition de douleurs musculo-squelettiques. Ces douleurs ne semblent pas en rapport avec le pronostic de la maladie. Elles régressent dans la majorité des cas de façon progressive en quelques semaines à quelques mois. Dans l'intervalle, selon certains auteurs, elles peuvent être soulagées par des AINS ou du paracétamol, voire des corticoïdes.

1. Park JSet al. Change of health-related profiles after Imatinib cessation in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2015;1-7. [Epub ahead of print]
2. Richter Jet al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol* 2014;32:2821-3.
3. Rousselot Pet al. Reply to J. Richter et al. *J Clin Oncol* 2014 ;32(:2823-5.
4. Ishii Y et al. Musculoskeletal pain may be associated with imatinib withdrawal syndrome in chronic myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2015:1-5. [Epub ahead of print]
5. Galimberti Set al. Increased values of the circulating PDGFR β sustains the "withdrawal syndrome" after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients affected by chronic myeloid leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2015;55:211-2.
6. Ceko Met al. Inhibition of c-Kit signaling is associated with reduced heat and cold pain sensitivity in humans. *Pain* 2014;155:1222-8.
7. Terabe Fet al. Imatinib mesylate inhibited rat adjuvant arthritis and PDGF-dependent growth of synovial fibroblast via interference with the Akt signaling pathway. *Mod Rheumatol* 2009;19:522-9.
8. Rosengren Set al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta synergistically potentiate inflammatory mediator synthesis by fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R65.

Retard au réveil et troubles visuels associés à la prégabaline dans un contexte d'anesthésie.

Il nous a été rapporté le cas d'une patiente de 67 ans dont les principaux antécédents sont une tumorectomie au niveau d'un sein, des modifications du bilan hépatique sous paracétamol et une prothèse totale de hanche.

A l'occasion d'une intervention chirurgicale sur un hallux valgus, elle reçoit, le matin de l'opération, 300 mg de Lyrica® (prégabaline), médicament qu'elle reçoit pour la 1ère fois.

Lors de l'intervention, elle reçoit de l'Hypnovel® (midazolam), du propofol, du Sevorane® (sévoflurane), du Sufenta® (sufentanyl), de la dexaméthasone et de la défazoline, traitements dont elle avait déjà bénéficié par le passé sans problème.

La patiente va présenter un retard de réveil, avec une phase de réveil durant environ 6 heures. Elle est somnolente, le score Glasgow est à 14. Elle présente des nausées et vomissements et ne parle pas. Il lui est alors administré du flumazénil et du Narcan® (naloxone), ce qui permet une amélioration. La patiente décrit des troubles de la vue, elle a la sensation d'avoir un voile bleu devant les yeux. L'examen ophtalmologique et l'ECG sont normaux. Le bilan sanguin ne présente pas d'anomalies.

L'évolution est favorable avec disparition des différents symptômes au lendemain de l'intervention.

RAPPELS SUR LA PREGABALINE

La prégabaline, tout comme la gabapentine (Neurontin® et génériques), agit principalement en **inhibant** une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha 2\text{-}\delta$) des **canaux calciques voltage-dépendants** localisés notamment sur les **membranes des neurones** de la corne postérieure de la moelle, du néocortex, des amygdales et de l'hippocampe. **L'activation de ces récepteurs serait impliquée dans l'épilepsie partielle**, mais aussi dans les **phénomènes d'hypersensibilisation douloureuse**, en induisant, via un afflux de calcium intracellulaire, une **libération de neuromédiateurs excitateurs (glutamate, noradrénaline, substance P, calcitonine, ...)** [9].

Ainsi, les gabapentinoïdes, initialement utilisés pour traiter les épilepsies partielles, ont rapidement vu leurs **indications officielles élargies aux douleurs neuropathiques chroniques périphériques ou centrales** (secondaires au diabète ou aux lésions herpétiques).

L'ensemble des symptômes présentés par notre patiente sont des **effets indésirables (EI)** bien décrits de la prégabaline, rapportés comme **fréquents à très fréquents**. Dans les indications validées par l'AMM, ces EI sont généralement **d'intensité modérée et dose-dépendants**, la fréquence de la somnolence étant par exemple multipliée par 2 chez les patients traités par des doses comprises entre 150 et 300 mg/j par rapport aux posologies inférieures à 150 mg/j). Ils surviennent **en début de traitement** et **régressent généralement en 1 à 4 semaines malgré la poursuite du traitement** [10-11].

PREGABALINE EN PERIOPERATOIRE

Plusieurs études et méta-analyses ont évalué la gabapentine [12] et plus récemment la **prégabaline dans la prise en charge de la douleur postopératoire** [13-14]. Les résultats de ces études semblent indiquer que les gabapentinoïdes pourraient améliorer :

- ✦ l'analgésie postopératoire en diminuant la consommation de morphine

- ✦ les scores de la douleur,
- ✦ les EI liés aux opiacés (nausées, vomissements et rétention urinaire).

Cependant, ces **résultats restent discutés de par l'impact**, considéré par certains comme **relativement modeste** [13], de la prégabaline sur **l'analgésie postopératoire**, et de par **la survenue d'EI** liés à la prégabaline **non négligeables et survenant dans les heures suivant la prise, souvent au moment du réveil des patients** [13-14].

Une méta-analyse récente [13] sur la **prégabaline** (portant sur 49 essais cliniques contrôlés randomisés et plus de 3600 patients) montre que **l'utilisation** de cette molécule permet une **diminution de la consommation d'analgésiques opiacés de 16 % et une faible diminution du score de la douleur mais uniquement pour certaines interventions chirurgicales lourdes et très douloureuses** (amputations, arthroplasties, ...). Ces effets sont par ailleurs observés au prix d'une **augmentation significative des troubles visuels** (risque relatif-RR à 3,08, intervalle de confiance-IC 95 % [1,91-4,96]), de la **somnolence** (RR 1,72, IC 95 % [1,08-2,72]) et de la **sédation profonde** (définie par un patient difficilement réveillable après l'anesthésie : RR 1,51, IC 95 % [1,16-1,96]) [5].

Une autre méta-analyse également publiée en 2015 [14] (portant sur 55 études cliniques contrôlées randomisées et 4155 patients) montre que la **prise de prégabaline** est associée à une **épargne morphinique de 25 % et une réduction des EI des morphiniques à 24 h de l'intervention** (nausées : RR à 0,83, IC 95 % [0,71-0,96] ; vomissements : RR à 0,86, IC 95 % [0,69-1,06]). Ces effets sont observés **toute dose et tout schéma d'administration confondus** : prise unique de 150 ou 300 mg 1 à 2 h avant l'intervention ; après des prises répétées de 75, 150 ou 300 mg en préopératoire ou en postopératoire après une prise initiale avant l'intervention.

La prégabaline **réduit de façon moins prononcée les scores de la douleur à 24 h postopératoire au repos (- 19 %) et au mouvement (- 16 %)**. L'administration de prégabaline est associée à une **surreprésentation d'EI à type de sédation (+**

46 %), de vertiges (+ 43 %) et de troubles visuels (risque multiplié par 3,5) par rapport au placebo. Il est souligné que le **sur-risque de sédation** est d'autant plus important lorsque la **prégabaline** est utilisée à une **dose de 300 mg** et encore **plus si cette prise est répétée** ; les résultats pour les posologies inférieures sont ininterprétables, les IC étant très larges du fait d'un faible nombre de patients dans chacun des sous-groupes [14].

Toth, dans une revue sur les données de tolérance de la prégabaline, indique que **l'utilisation de la prégabaline en pré-opératoire à la dose de 600 mg semble augmenter les EI à type d'étourdissements, de vision floue et de céphalées, en comparaison avec les patients recevant du diazépam 10mg** [15].

Nous retrouvons dans la **Base Nationale de Pharmacovigilance** plusieurs observations rapportant, entre autres, des **troubles visuels** associés à la prise de **prégabaline** mais quasi systématiquement avec des **délais de survenue de plusieurs jours à plusieurs mois après introduction de ce traitement, et en dehors d'un contexte opératoire**. Une observation est cependant assez proche de celle qui nous a été notifiée : il s'agit du cas d'une patiente de 55 ans ayant reçu la veille d'une intervention chirurgicale

une prémédication par Lyrica® 150mg ; peu de temps après sont apparues une diplopie verticale, une probable baisse d'acuité visuelle et une sensation de bouche pâteuse ; le lendemain, jour de l'intervention, la patiente a de nouveau reçu une dose de Lyrica® 150mg : les effets indésirables étaient toujours présents, ils ont disparu 24 heures après l'arrêt du médicament.

Chez un patient prémédiqué par prégabaline et difficilement réveillable après anesthésie et/ou se plaignant de troubles visuels, la responsabilité de la prégabaline peut être évoquée.

9. Rémérand F et al. Benefits and safety of perioperative pregabalin: a systematic review. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:569-77.
10. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:38-56.
11. Freynhagen R et al. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract* 2015;15:47-57.
4. Estebe JP. La gabapentine et la pérgabaline en anesthésie. *Prat Anesth Reanim* 2008; 12:269-272.
12. Shiraishi T et al. Severe dyshidrotic eczema after intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki Syndrome. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:e30-e31
13. Eipe N et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2015;156 :1284-1300.
14. Mishriky BM et al. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Anaesth* 2015;114 :10-31.
15. Toth C. Drug safety evaluation of pregabalin. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:487-502

INFORMATIONS ANSM

Point sur les données de tolérance du baclofène dans le traitement des addictions à l'alcool

Le baclofène est une molécule qui, de par son effet agoniste sur les récepteurs GABA-B centraux et périphériques, est indiquée dans le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques et des affections d'origine médullaire ou cérébrale à une posologie limitée à 80 mg/j (pouvant aller jusqu'à 100 – 120 mg/j en milieu hospitalier).

Outre son action myorelaxante et antispastique, par ce même effet agoniste GABA-B, le baclofène peut entraîner :

- Une altération de la coordination motrice/ataxie (récepteurs au niveau cérébelleux),
- Une anxiolyse (récepteurs au niveau de l'amygdale),
- Des troubles mnésiques,
- Une down-regulation sur d'autres neuromédiateurs (via des récepteurs présynaptiques : sérotonine, glutamate, noradrénaline, dopamine).

CONTEXTE

Depuis 2008, le baclofène par voie orale (Baclofène Zentiva® et Lioresal®) est **utilisé hors AMM dans le traitement des addictions, à l'alcool** principalement. L'action du baclofène reposerait sur **l'inhibition de la voie dopaminergique** (effet anti-craving, indifférence aux effets de l'alcool et aux signes contextuels associés à sa consommation) et sur son **action anxiolytique** (l'anxiété favorisant la rechute) [16]. Le baclofène est également utilisé **hors AMM dans les troubles du comportement alimentaire et les régimes amaigrissants**, mais son utilisation reste marginale (moins de 1% des prescriptions par an) [17].

Début 2011, devant **l'utilisation grandissante du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool**, il a été décidé la **mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance**.

L'objectif de ce suivi est **d'appréhender le profil de tolérance du baclofène** dans ce contexte particulier où les **doses potentiellement utilisables sont nettement**

supérieures à celles utilisées dans la spasticité, chez des patients souffrant de troubles addictifs et bien souvent de comorbidités (psychiatriques, hépatiques, ...).

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été octroyée par l'ANSM le **17 mars 2014 au baclofène** dans le cadre de deux indications, à savoir :

✓ **L'aide au maintien de l'abstinence après sevrage** chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles.

✓ **La réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation** tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque, et en échec des traitements disponibles.

Cette RTU a été mise en place pour encadrer et sécuriser la prescription de baclofène hors AMM, dans **l'attente des résultats de 2 essais cliniques multicentriques** actuellement en cours, autorisés respectivement en avril et

octobre 2012, ces deux études ayant en effet pour objectif **d'acquérir une meilleure connaissance des profils d'efficacité et de sécurité** du baclofène dans la **prise en charge de l'alcoolodépendance (étude Bacloville et étude Alpadir)** [18].

Au **20 mars 2015**, un peu plus de **5000 patients** étaient enregistrés sur le portail internet de la **RTU** [18], ce qui correspondait à un peu plus de **10 % des patients susceptibles d'être concernés par une prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance**. En effet, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS) estimait à un peu plus de 50 000 le nombre de patients pris en charge sur la période 2008-2012 par baclofène pour une alcoolodépendance [19]. Ces données ont d'ailleurs été récemment actualisées et un **peu plus de 100 000 personnes auraient débuté un traitement par baclofène entre 2007 et 2013 pour alcoolodépendance** [20].

Les résultats des études Bacloville et Alpadir, initialement attendus en 2014, ne sont pas encore parus et sont espérés pour fin 2015.

PROFIL DE TOLERANCE

Les principales données actuellement disponibles sur le profil de tolérance du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool reposent donc sur le **suivi national de pharmacovigilance, dont les rapports sont publiés sur le site de l'ANSM** [17, 21-22].

Il ressort de ce suivi (dont la dernière mise à jour a été présentée en février 2015) que les types d'effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont les **troubles neurologiques (plus de 48 %), les troubles psychiatriques (près de 17 %), suivis à proportion égale (environ 10 %) des troubles gastro-intestinaux et des troubles musculosquelettiques** [16, 21-22].

▪ Les **EI gastro-intestinaux** sont majoritairement à type de **nausées, vomissements et exceptionnellement hypersalivation, douleurs abdominales, ...** Aucun facteur de risque ni aucune explication physiopathologique n'ont été identifiés. **L'attribution de ces symptômes au baclofène est discutée** puisqu'ils sont **superposables** avec les **signes** rapportés dans le **sevrage alcoolique**. La responsabilité du baclofène pourrait être retenue dans les cas avec réintroduction positive chez des patients abstinents depuis longtemps.

▪ Les **troubles musculo-squelettiques** sont essentiellement des troubles musculaires paradoxaux (**douleurs, crampes, contractures douloureuses**). Là encore, les myalgies rentrent dans un possible tableau de sevrage alcoolique.

Les EI signalés spontanément au CRPV de Rennes par les cliniciens suivant des patients traités par baclofène dans l'alcoolodépendance, concernent essentiellement la sphère neurologique et psychiatrique et sont concordants avec les données du suivi national.

- Parmi les **troubles neurologiques**, citons des cas :
 - D'**insomnies** (effet paradoxal, qui peut aussi faire partie des signes d'un sevrage alcoolique),
 - De **somnolence**,

- De **troubles neurosensoriels** (acouphènes par exemple),
- De **vertiges**,
- De **troubles mnésiques**,
- De **myoclonies** ou de **convulsions** (avec ou sans antécédent épileptique). Sur un plan pharmacologique, cet effet, bien que connu puisqu'inscrit dans les monographies des spécialités à base de baclofène, peut sembler paradoxal dans la mesure où la stimulation de la transmission GABAergique est en lien avec une activité antiépileptique [23].

- Le suivi mentionne aussi la possibilité de **céphalées, de troubles sensitifs, de tremblements et d'états ébrioux** (avec de faibles quantités d'alcool).

▪ Au niveau des **effets psychiatriques**, ont été notifiés :

- Des cas de **troubles anxieux** paradoxaux. Il a été suggéré que chez certains patients, l'arrêt de la consommation d'alcool puisse créer une sensation de vide existentiel anxiogène qu'ils aient ou non commencé à boire pour combattre une anxiété préexistante.

- Des **troubles de l'humeur (irritabilité)**.
- Des **syndromes de sevrage**. Les symptômes les plus souvent retrouvés sont la confusion, les hallucinations et se rapprochent donc de ceux du *delirium tremens*. Les syndromes de sevrage sur le mode convulsif semblent plus rares. Différencier un syndrome de sevrage au baclofène d'un syndrome de sevrage d'alcool peut s'avérer difficile : l'inefficacité des benzodiazépines ou la présence d'une spasticité voire d'une rhabdomyolyse pourraient orienter vers un sevrage au baclofène [24]. Les circonstances de survenue sont variées (par exemple : oubli de prise, administration de baclofène difficile via une sonde nasojéjunale, vomissements suite à une gastroentérite, ...). Le délai de survenue semble plus long (autour de 3 jours) en cas de sevrage moins brutal suite à des vomissements par exemple. La régression des symptômes, qui semble pouvoir évoluer sur 6 jours, est en général obtenue à la reprise du baclofène. Il semble que cet EI ne soit pas dose dépendant, puisqu'ayant été rapporté chez des patients recevant de faibles posologies.

- Le suivi de pharmacovigilance montre que des **dépressions** peuvent survenir sous baclofène, majoritairement **avant le début du 2^{ème} mois de traitement**. Les patients tentant de se **suicider ou se suicidant** ont nettement plus d'antécédents dépressifs ou sont **plus confrontés à des facteurs déclenchants**. Aucun phénomène de dose dépendance n'a pu être objectivé : la dose médiane quotidienne prise par les patients ayant un trouble dépressif sans passage à l'acte suicidaire est supérieure à celle des patients avec un passage à l'acte ou s'étant suicidés. L'existence d'un biais n'est pas exclue, l'arrêt de la consommation d'alcool pouvant entraîner des troubles dysphoriques et parfois un sentiment de vide existentiel.

▪ Des **surdosages** volontaires ont également été signalés que ce soit dans un contexte **d'intoxication médicamenteuse** (IMV) ou plus rarement dans un **but de « défonce »**. Des surdosages involontaires sont également possibles (titration trop rapide, regroupement des prises, accumulation en lien avec une insuffisance rénale, ...). Les symptômes sont très variés, **le tableau dominant étant une**

agitation : hypotension, bradycardie, hypothermie, myoclonies, convulsions, sédation plus ou moins profonde (jusqu'au coma), confusion, hallucinations, troubles mnésiques résiduels. Dans ce contexte de surdosage, des encéphalopathies ont pu être mises en évidence [8].

peut-être moins pour le quantifier. A titre d'exemple, dans deux des déclarations d'IMV qui ont été notifiées au CRPV, les patients ont présenté des EI à des concentrations en baclofène considérées comme létales alors que l'évolution était favorable pour ces deux patients.

Le suivi de pharmacovigilance montre le caractère dose-dépendant des EI à l'échelle du patient (du fait de cas avec réapparition des EI à chaque augmentation de palier de dose). Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la posologie et la survenue d'un EI donné à l'échelle populationnelle. Il existe donc une grande variabilité interindividuelle qui peut s'expliquer par un passage de la barrière hématoencéphalique et une tolérance pharmacodynamique du baclofène (adaptation du récepteur à la présence continue d'un agoniste) très différents d'un patient à l'autre.

Le suivi souligne également que la technique de dosage du baclofène dans le sang est complexe et n'est pas encore validée dans tous les CHU français. L'intérêt de ce dosage semble modeste pour la gestion des EI au quotidien mais garde son intérêt dans un contexte d'IMV avec de multiples produits surtout pour identifier la présence de baclofène,

EFFETS INDESIRABLES DU BACLOFENE

Les EI signalés spontanément au CRPV de Rennes sont concordants avec les données du suivi national.

- ❖ Parmi les troubles neurologiques, citons des insomnies, somnolence, acouphènes, vertiges, troubles mnésiques, myoclonies ou convulsions (avec ou sans antécédent épileptique), céphalées, troubles sensitifs, tremblements et d'états ébrioux (avec de faibles quantités d'alcool).
- ❖ Au niveau des effets psychiatriques, ont été notifiés des cas de troubles anxieux paradoxaux, des troubles de l'humeur (irritabilité), des syndromes de sevrage, des dépressions.
- ❖ Des surdosages volontaires, dans un contexte d'intoxication médicamenteuse (IMV) ou plus rarement dans un but de « défoncé », et surdosages involontaires.

Le suivi national de pharmacovigilance du baclofène est poursuivi et l'ANSM travaillerait à une optimisation du dispositif de la RTU tel qu'il existe actuellement [25].

16. Smadja J and Paradis M. Baclofène : traitement révolutionnaire ou polémique française. Rev Med Int 2015;36:3-6.

17. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eb489d5f69d36267849ea0cc91103e3.pdf.

18. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/RTU-baclofene-Premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription-Point-d-information>.

19. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/693a562657d53e271bf6836f9ce03f57.pdf.

20. Chaignot C et al. Utilisation en France du baclofène dans l'alcoolodépendance de 2007 à 2013 : étude à partir du SNIIRAM et du PMSI. Thérapie 2015;70:443-453.

21. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/50f093ffafe7773443be3e430c090a93.pdf.

22. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce293ec4ef97ea3ee0c5fd1dfc4dfe7.pdf.

23. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(S3):8-12.

24. Rolland B et al. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:153156.

25. <http://www.apmnews.com/story.php?mots=baclofene&numero=262536&ctx=1df300fd532327eba19ec6cc8ef2e5f4>.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Déclaration possible sur INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

OU

Centre Régional de Pharmacovigilance,
Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Valérie LERIVEREND, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : septembre 2015.