

Baclofène et alcoolo-dépendance chez le patient insuffisant rénal

Le 14 mars dernier, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) octroyait une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le Baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance, au vu des premiers résultats encourageants des études cliniques multicentriques en cours.

La RTU permet la prescription du baclofène, en deuxième intention, dans 2 indications :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool

- 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.

La posologie du baclofène dans le cadre de cette RTU est de 15 mg/jour en initiation de traitement. Celle-ci peut être augmentée très progressivement mais ne doit pas dépasser 300 mg/jour [1].

D'après l'ANSM, la présomption d'efficacité du baclofène ne peut être établie en présence de certaines pathologies, ce qui confère des contre-indications à son utilisation. Il s'agit notamment des troubles neurologiques ou psychiatriques graves (épilepsie non contrôlée, schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère) ou encore une insuffisance rénale (IR) ou hépatique sévère [1].

Il existe toutefois quelques données de pharmacocinétique et de tolérance du baclofène chez les patients IR qui suggèrent la possibilité de pouvoir administrer ce médicament chez ces patients :

Une étude de pharmacocinétique du baclofène en dose unique a été récemment menée chez des patients normo-rénaux et des patients présentant divers degrés d'IR [2]. Les aires sous la courbe (AUC) étaient respectivement 1,5 ; 2 et 2,8 fois plus importantes (cf. figure 1) et les clairances d'élimination réduites respectivement d'1/3, de moitié et de 2/3 chez les patients présentant une IR de stade 2, 3 et 4 par rapport aux patients normo-rénaux. Les auteurs préconisent donc une réduction de la dose initiale usuelle chez ces patients (cf. tableau 1).

Néanmoins, les effectifs étaient très faibles (entre 1 et 8 patients par stade de fonction rénale). Par ailleurs, la répartition des patients dans les différents stades d'IR a été établie d'après la formule de Cockcroft et Gault (CG) ou CKD-EPI, or, seule une patiente composait le groupe d'IR stade 4 selon CKD-EPI. Néanmoins, quelle que soit la formule utilisée (CG ou CKD-EPI), une relation linéaire a été établie entre la clairance du baclofène et la fonction rénale, ce qui a permis de déterminer des adaptations posologiques.

Figure 1 : Profils pharmacocinétiques du baclofène chez des patients ayant une fonction rénale normale (« Normal KF ») ou altérée (stade 2,3 et 4)

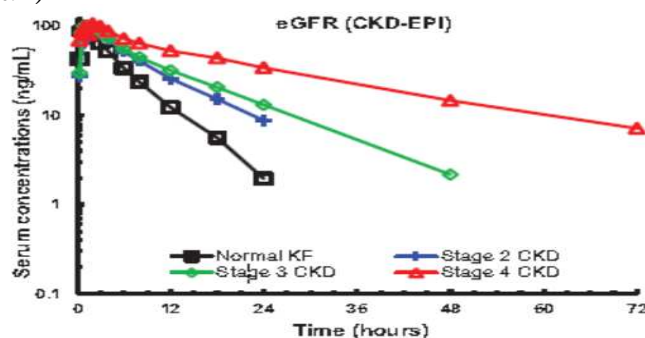


Tableau 1 : Adaptation posologique du baclofène Selon Vlavonou et al. [2]

DFG (mL/min/1,73m ²)	Adaptation posologique
> 90	5 mg toutes les 8h
60-89	5 mg toutes les 12h
30-59	2,5 mg toutes les 8h
15-29	2,5 mg toutes les 12h
<15 et HD	ND

Il est nécessaire de réduire la posologie du baclofène chez les patients IR. En effet, il existe de nombreux cas de neurotoxicité au baclofène après administration du médicament à posologie initiale usuelle de 15 mg/jour chez des patients IR de stade 4 [3,4] ou à posologie usuelle ou réduite chez des patients de stade 5 dialysés [5-13]. Dans tous ces cas, des signes neurologiques de surdosage en baclofène se sont manifestés dès les premières administrations de médicament.

Les données d'efficacité dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance manquent chez les patients IR, mais au vu de la relation linéaire entre la clairance du médicament et la fonction rénale, il semble possible d'envisager d'utiliser les recommandations d'adaptation posologique de Vlavonou et al., au moins en initiation de traitement. Si cette option thérapeutique est retenue, une surveillance étroite des effets indésirables dose-dépendant doit impérativement être mise en place. Ces derniers se manifestent par une somnolence, des vertiges, des céphalées, une insomnie, une euphorie, une confusion mentale, des hallucinations, un coma profond, une dépression respiratoire, une apnée, des troubles de la conduction type bloc auriculo-ventriculaire, une augmentation de l'intervalle QT, des troubles du rythme, et un abaissement du seuil épileptogène chez les patients épileptiques.

Références : [1] [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/RTU-Baclofene\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/RTU-Baclofene(offset)/1) ; [2] Vlavonou R et al. J Clin Pharmacol 2014 ; [3] White WB. Arch Intern Med 1985 ; [4] Su W et al. BMJ. 2009 ; [5] Bassilios N et al. NDT 2000 ; [6] Peces R et al. NDT 1998; [7] Chen KS et al. Ann Pharmacother 1997 ; [8] Himmelsbach FA et al. Dtsch Med Wochenschr 1992; [9] Wu VC et al. NDT 2005; [10] Brvar M et al. Eur J Clin Pharmacol 2007, [11] Mousavi SS. Indian J Nephrol 2012; [12] El-Husseini A et al. Am J Nephrol 2011; [13] Lee J et al. Ren Fail 2013.

Le 01/04/2014, Sarah Zimmer-Rapuch



ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@pslaphp.fr

Responsable du Service ICAR
V. Launay-Vacher, Paris

L'équipe du Service ICAR
N. Jaus, Paris
S. Zinner-Rapuch, Paris
E. Bruce, Paris
L. Rouillon, Paris

Comité Scientifique
Y. Berland & P. Brunet, Marseille
M. Lorrill & J.P. Faurel, Lyon
G. Dersy, Paris



www.sitegpr.com

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.