



27^{ème} congrès
20-21 septembre 2019
Corsica -Ajaccio

La pharmacocinétique du baclofène n'est pas différente chez les patients ayant une cirrhose

**C. Barrault ¹, L. Chevillard ², S. Nguyen-Duy ³, C. Jouan ⁴, F. Plait ³,
C. Jung ⁴, R. Reis ³, L. Labat ^{2,3}, J. Barré ⁵, X. Declèves ^{2,3}**



Aucun auteur n'a de conflit d'intérêt en rapport avec la présentation

**C. Barrault ¹, L. Chevillard ², S. Nguyen-Duy ³, C. Jouan ⁴, F. Plait ³,
C. Jung ⁴, R. Reis ³, L. Labat ^{2,3}, J. Barré ⁵, X. Declèves ^{2,3}**

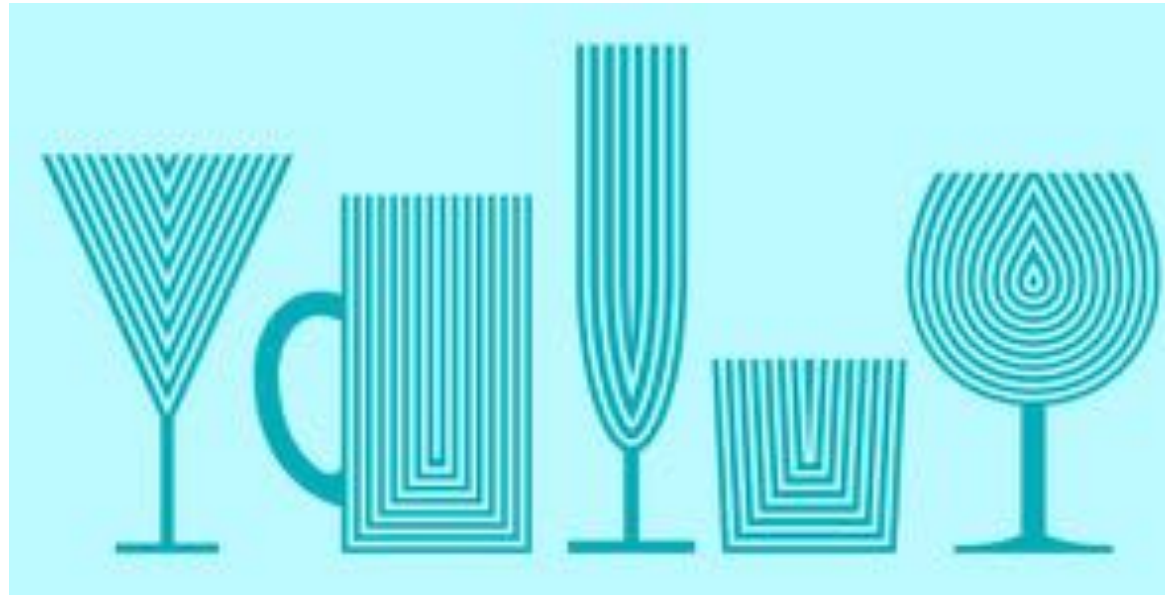
1. Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie – CH Intercommunal de Créteil
2. Variabilité de Réponse aux Psychotropes - INSERM UMR-S 1144 - Universités Paris Descartes-Paris Diderot
3. Biologie du Médicament et Toxicologie - Hôpital Cochin
4. Centre de Recherche Clinique - CH Intercommunal de Créteil
5. Centre de Recherche Biologique - CH Intercommunal de Créteil

Rationnel (1)

mésusage d'alcool et santé publique

En France

41 000 décès par an dont 6000 par cirrhose
1^{ere} cause de mortalité hépatique



**Pour votre santé, l'alcool c'est maximum
2 verres par jour, et pas tous les jours**

Rationnel (2) baclofène

- RTU

Réduction de la consommation d'alcool et maintien de l'abstinence

- Efficacité dose-dépendante / grande variabilité interindividuelle
- Elimination rénale (75 %) et métabolisme hépatique minime
=> utilisation possible en cas de cirrhose même avec insuffisance hépatique
- A posologie égale, concentration sanguine variable selon les individus *
- Posologie maximale à 80 mg/j**, or 30 % de nos patients reçoivent > 80 mg/j ***

* Marsot - Alcohol Clin Exp Res, 2014

**ANSM, 2017 on line

**OBADE – CO-JFHOD, 2018



But de l'étude

Evaluer l'impact de l'existence d'une cirrhose sur la pharmacocinétique du baclofène



Patients et méthode

- Etude ancillaire d'OBADE * : patients du CHIC
- Diagnostic de cirrhose :
 - faisceau d'arguments : biologie (TP , bilirubine...), clinique (ascite...)
 - élastométrie > 15 kPa **
- Dosage plasmatique du baclofène lors d'un bilan biologique de suivi
- Estimation de la fonction rénale par les formules de Cockcroft et MDRD
- Dosage de la concentration plasmatique du baclofène (pic et/ou résiduelle) par HPLC (chromatographie) couplée à la spectrométrie de masse selon une méthode validée au sein du laboratoire ***
- Pharmacocinétique du baclofène (PK baclo) déterminée en utilisant l'approche pharmacocinétique de population

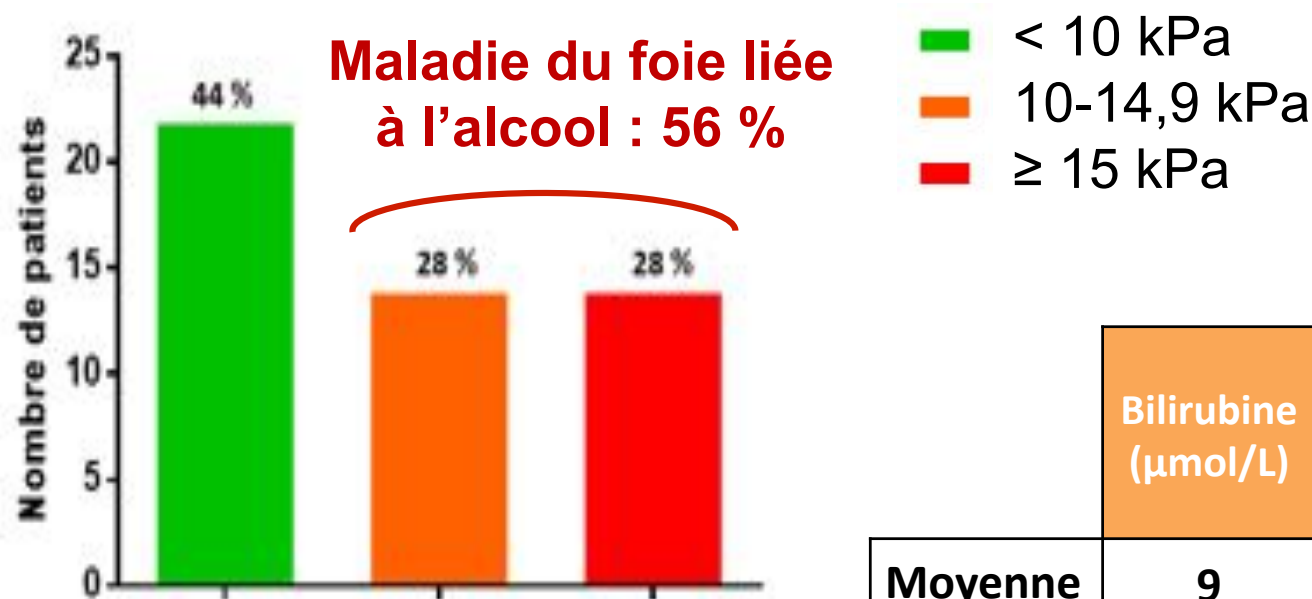
* OBADE – CO-JFHOD, 2018** Baveno - J Hepatol, 2015

*** Labat - Biomed Chromatogr. 2017



Résultats (1) population

- 50 patients (hommes 68%), âge moyen 52 ans,
- 14 patients (28%) avaient une cirrhose compensée



Répartition des patients selon leur score d'élastométrie

	Bilirubine (μmol/L)	TP	ClCr cockcroft (mL/min)	ClCr MDRD (mL/min)
Moyenne	9	93,4	110	102
Min	2	63	46	56
Max	40	100	173	153

Résultats (2) posologie de baclofène

Posologie de baclofène	min (mg/j)	MAX (mg/j)	médiane (mg/j)	> 80 mg/j
Tous patients (n=50)	20	230	50	36 %
Cirrhose (n=14)	50	150	80	50 %

Résultats (3)

paramètres pharmacocinétiques

concentration de baclofène quantifiée à partir de 73 échantillons

51 échantillons chez des patients sans cirrhose

22 chez des patients avec cirrhose

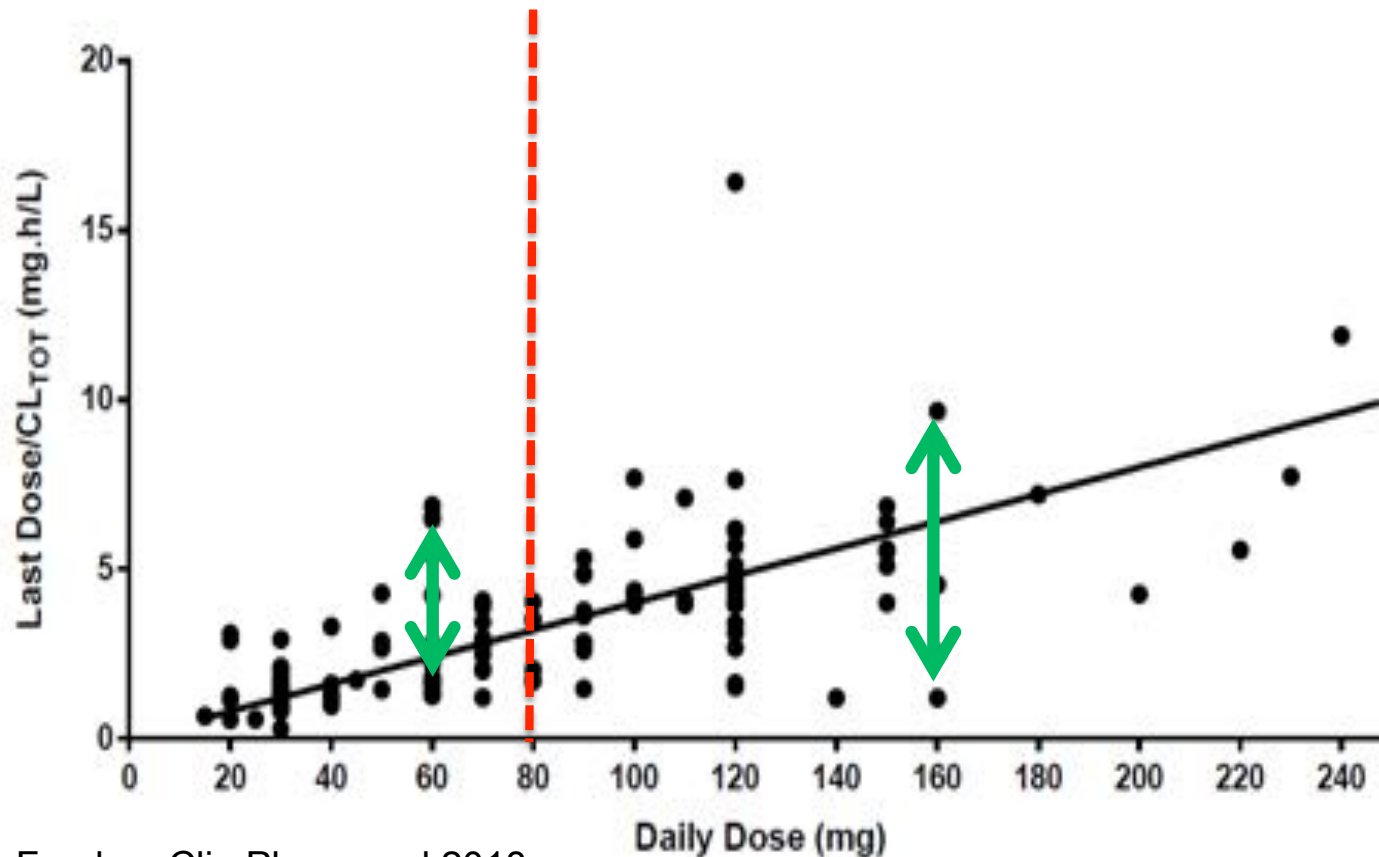
23 pics / 50 résiduelles

Volume de distribution (Vd/F)	Absorption intestinale Premier passage hépatique Pic	44,2 Litres
Clairance (Cl/F)	Elimination Hépatique et/ou rénale Résiduelle	7,98 L/h
Variabilité inter-individuelle de la clairance		39 %

Résultats (4)

pharmacocinétique linéaire ≥ 80 mg/j

- Variabilité individuelle de la baclofénémie pour une dose donnée
- Relation linéaire entre la baclofénémie et la dose de baclofène même au-delà de 80 mg/j *

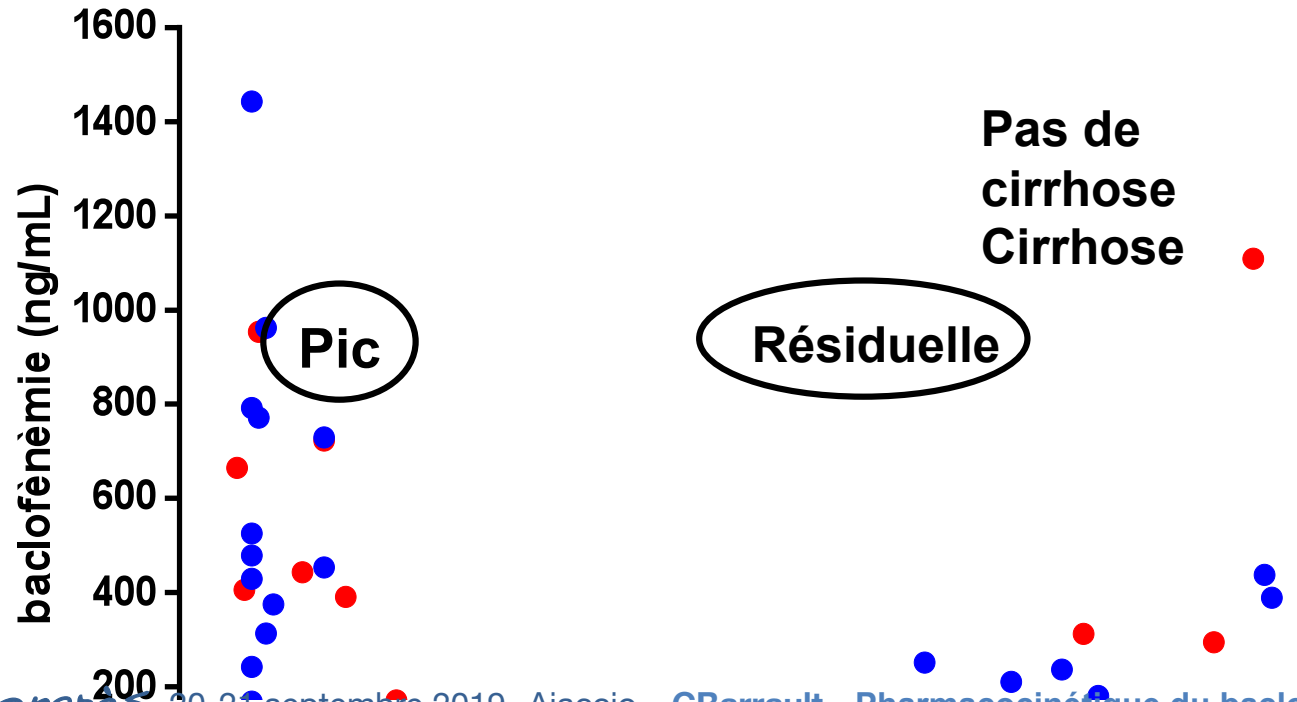


* Chevillard, Fundam Clin Pharmacol 2018

Résultats (5)

cirrhose et pharmacocinétique

- Les marqueurs biologiques hépatiques (ASAT, GGT), ceux de la fonction hépato-cellulaire (TP, bilirubine, albumine) et l'élasticité n'ont pas d'impact sur la pharmacocinétique du baclofène
- Seule la clairance de la créatinine-MDRD (fonction rénale) modifie statistiquement la clairance du baclofène



Conclusion

- Les résultats préliminaires de cette étude suggèrent que l'existence d'une cirrhose n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du baclofène
- Ces résultats seront validés par une évaluation de 100 dosages
- Ils complètent les données cliniques disponibles et sont rassurants pour les praticiens
- La fonction rénale (créatininémie) doit être surveillée
- La variabilité clinique pourrait être liée à un polymorphisme des récepteurs GABA^{*} cérébraux et/ou un mélange de 2 formes de baclofène S(-) et R(+) ayant des effets contraires dans la galénique du baclofène mis sur le marché

*Morley, Addiction 2018

** Jeanblanc et Naassila – congrès Albatros 2019



**Merci aux Dr Benoit Blanchet,
Dr Lucie Chevillard et Pr Xavier Declèves**

Biologie du Médicament et Toxicologie
Hôpital Cochin

Variabilité de Réponse aux Psychotropes
INSERM UMR-S 1144
Universités Paris Descartes-Paris Diderot

Merci aux Dr Trabut et Dr Béhar

Service d'addictologie
GH Mondor – Chenevier- Emile Roux

ELSA -CHIC

