

**Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015.
Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des
problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché**

Rapport - Juin 2017

*Département des études en santé publique, Direction de la stratégie, des études et des statistiques,
Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés*

En collaboration avec :

*Pôle épidémiologie des produits de santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des
produits de santé*

CépiDc, Institut national de la santé et de la recherche médicale

Synthèse

L'étude, conduite par le Département des études en santé publique de la CNAMTS (Direction de la stratégie, des études et des statistiques), en collaboration avec le Pôle épidémiologie de l'ANSM et le CépiDc de l'INSERM a eu trois objectifs : 1) documenter les usages du Baclofène et caractériser les différentes populations exposées à ce produit en France ; 2) évaluer la persistance du traitement par Baclofène en vie réelle dans ses différents usages ; 3) évaluer la sécurité du Baclofène, notamment lorsqu'il est donné à fortes doses. L'exposition, la persistance et la sécurité du Baclofène ont été évaluées de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram).

Elle a été conduite sur les bases de l'Assurance maladie et du PMSI (SNIIRAM), appariées à celles des causes de décès (CépiDc), pour la période 2009-2015, qui a vu se diffuser l'usage de Baclofène en dehors de son indication neurologique. Elle a concerné les personnes affiliées au régime général strict (hors sections locales mutualistes), qui couvre 77% de la population résidente en France. Les nouveaux utilisateurs de Baclofène ont été identifiés et différenciés selon un algorithme, entre ceux relevant de l'indication de contractions musculaires involontaires d'origine neurologique, ci-après Baclofène « neurologique », et ceux n'en relevant pas (et donc pour lesquels le Baclofène a été donné pour de supposés problèmes d'alcool), ci-après « hors neurologie ».

Utilisation

- Entre 2009 et 2015, il y a eu environ 9 000 instaurations de Baclofène « neurologique » chaque année (chiffre stable) et de 14 000 à 52 000 instaurations annuelles de Baclofène « hors neurologie » (pic d'instauration en 2014). En 2015, il a été observé plus d'arrêts que d'instaurations de traitement. Au total, entre 2009 et 2015, il y a eu 213 000 instaurations de Baclofène « hors neurologie » (77%) contre 64 000 instaurations de Baclofène « neurologique » (23%).
- Les populations exposées au Baclofène pour des utilisations « neurologique » et « hors neurologie » sont très différentes : alors que la première, restée numériquement stable au cours de la période d'étude, est atteinte de pathologies vasculaires ou neurologiques en lien

avec l'indication du Baclofène ayant obtenu l'AMM, la seconde, majoritaire dès 2009, est composée de personnes plus jeunes et pour la majorité sans comorbidités significatives.

- Les patients ayant reçu du Baclofène « hors neurologie » sont également différents de ceux ayant reçu un traitement des problèmes d'alcool par des molécules autorisées (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram). Les différences observées suggèrent des filières de soins différentes (moins hospitalières pour le Baclofène) pour des problèmes d'alcool concernant une population plus féminine et moins défavorisée. Il existe aussi une hétérogénéité plus importante de la population ayant reçu le traitement « hors neurologie », comportant des patients âgés ou très âgés (plus de 11 500 patients soit 5,4% de patients ont plus de 80 ans) et en rapport avec de probables usages hors Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Ces usages ont en effet très vraisemblablement concerné près de 5 000 patients atteints de démence (soit 2% des instaurations « hors neurologie »), ainsi qu'une partie des 8 000 patients (3,9% des instaurations « hors neurologie ») dont le traitement a été instauré par des spécialistes libéraux autres que neurologues, psychiatres ou hépato-gastro-entérologues, dont 3 000 par des rhumatologues. Toutefois, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ressemblent aux patients traités pour un problème d'alcool par une molécule autorisée, dès que la dose quotidienne atteint 75 mg/jour, en étant cependant plus favorisés et en ayant plus souvent un traitement instauré par un psychiatre.
- Les patients traités par Baclofène « hors neurologie » recevant des doses quotidiennes élevées sont minoritaires, mais leur proportion a cependant triplé entre 2009 et 2015 (environ 3% des patients avec une dose quotidienne en fin de traitement supérieure à 75 mg/jour en 2009, contre 9% en 2015). Un peu plus de 1 400 patients ont reçu des doses entre 180 et 300 mg/jour et 935 des doses supérieures à 300 mg/jour.

Persistance

- Plus de la moitié des patients (55%) débutant le Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » n'ont pas eu de seconde délivrance du médicament, contre 48% pour les traitements des problèmes d'alcool avec AMM.
- Les taux de persistance à 6 mois pour l'utilisation « hors neurologie » sont respectivement de 19% si l'on accepte de possibles interruptions de traitement et 10% sans interruption de traitement, c'est-à-dire similaires aux taux observés avec les autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM (respectivement de 19% et 9% avec et sans interruption de traitement). Par comparaison, plus de 60% des patients débutant un traitement de Baclofène

« neurologique » ont eu une seconde délivrance et plus de 42% et 22% sont sous traitement à six mois, respectivement avec et sans interruption du traitement.

- Pour cet indicateur de l'intérêt du patient pour le traitement, intégrant les dimensions d'efficacité et de tolérance, le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Sécurité

- La sécurité du Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » a été comparée à celle des autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM dans une population sélectionnée, jeune (moins de 70 ans), indemne de comorbidités sérieuses et restreinte aux sujets dont le traitement a été instauré par un médecin généraliste, un médecin salarié (hôpitaux, centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie, structures médico-sociales...) ou un psychiatre. Pour évaluer l'effet de la dose reçue de Baclofène, seuls les patients ayant eu au moins deux délivrances du traitement ont été considérés (y compris les patients avec un traitement des problèmes d'alcool avec AMM indiqués à des doses fixes).
- L'utilisation du Baclofène est associée à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.
 - ✓ Aux doses faibles et modérées (inférieures à 75 mg/jour), le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM (de 9% aux doses inférieures à 30 mg/jour et de 12% aux doses entre 30 et 75 mg/jour) et le risque de décès n'est pas augmenté.
 - ✓ Pour des doses entre 75 mg/jour et 180 mg/jour, le risque d'hospitalisation est modérément augmenté de 15% mais l'augmentation du risque de décès atteint 50% par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM. Au-delà de 180 mg/j, malgré une analyse portant sur des effectifs limités, l'augmentation du risque d'hospitalisation et surtout de décès des patients traités par Baclofène par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM apparaît particulièrement nette : +46% pour les hospitalisations (N = 256) et +127% pour les décès (N = 12). L'augmentation des risques liés à la dose concerne principalement les intoxications, l'épilepsie, et les morts inexplicables.
 - ✓ En supposant les estimations non biaisées et les relations entre l'exposition au traitement et les événements étudiés causales dans la population jeune et sans

comorbidités sévères sélectionnée pour l'analyse, l'utilisation du Baclofène, à fortes doses (plus de 180 mg/j), serait responsable de 10 morts et 116 hospitalisations supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées par rapport aux traitements autorisés des problèmes d'alcool.

Au total, l'utilisation du Baclofène « hors neurologie » a concerné plus de 200 000 personnes en France entre 2009 et 2015, avec un pic d'instauration en 2014. Le profil des utilisateurs était différent et plus hétérogène que celui des traitements des problèmes d'alcool avec AMM, comprenant des usages hors RTU ou problématiques (patients de plus de 80 ans). En termes de persistance, le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats modestes, similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM : plus de la moitié des patients débutant un traitement par Baclofène n'ont pas eu de deuxième délivrance et plus de quatre sur cinq ont arrêté à six mois. Enfin, le profil de sécurité apparaît préoccupant, particulièrement aux fortes doses, avec une augmentation des hospitalisations et surtout des décès par comparaison aux autres traitements des problèmes de l'alcool.

Sommaire

Synthèse	3
Introduction	9
Première partie. Exposition de la population française au Baclofène dans ses différentes utilisations, et aux traitements des problèmes d'alcool par des molécules ayant obtenu l'AMM	11
<i>Méthodologie</i>	11
<i>Instaurations de traitement par Baclofène tous usages entre 2009 et 2015</i>	14
<i>Instaurations de traitement par Baclofène entre 2009 et 2015 selon l'utilisation</i>	16
<i>Instaurations de traitements des problèmes d'alcool par des molécules autorisées entre 2009 et 2015, et comparaison au Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie »</i>	18
<i>Instaurations entre 2009 et 2015 de traitements par Baclofène « hors neurologie » selon la dose atteinte en fin de traitement, et comparaison au Baclofène « neurologie » et aux traitements AMM des problèmes d'alcool</i>	21
Deuxième partie. Persistance du traitement par Baclofène en vie réelle dans ses différentes utilisations, et de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM	24
<i>Méthodologie</i>	24
<i>Persistance des traitements instaurés</i>	25
Troisième partie. Sécurité du Baclofène en comparaison avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM	27
<i>Méthodologie</i>	27
<i>Sélection et comparaison des caractéristiques des patients « persistants »</i>	29
<i>Risques et causes d'hospitalisation et de décès</i>	30
Discussion	37
<i>Principaux résultats</i>	37
<i>Comparaison aux résultats des études antérieures</i>	39
<i>Forces et limites de l'étude</i>	41
<i>Conclusion</i>	42
Références	43
Annexes	46
<i>Annexe 1. Pathologies évocatrices d'une utilisation neurologique du Baclofène. Libellés des codes CIM10 utilisés</i> ...	46
<i>Annexe 2. Séjours hospitaliers faisant mention d'un problème d'alcool. Libellés des codes CIM10 utilisés</i>	48
<i>Annexe 3. Pathologies graves liées à l'alcool. Libellés des codes CIM10 utilisés</i>	49
<i>Annexe 4. Procédure d'appariement des données du SNIRAM à celles du CépiDc (causes de décès 2009-2014)</i>	50
<i>Annexe 5. Etude de sécurité, tableaux complémentaires</i>	51

Introduction

Le Baclofène est un médicament indiqué dans le traitement des contractures musculaires involontaires douloureuses qui a connu en France, depuis fin 2008, un fort engouement médical et médiatique pour le traitement des problèmes d'alcoolⁱ. Pour tenter d'encadrer cet engouement, dans un contexte d'insuffisance de données scientifiques sur l'efficacité et la tolérance du produit pour cet usage, et alors qu'il a été proposé à des doses bien plus élevées que dans l'indication qui a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) (les contractions musculaires involontaires d'origine neurologique), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place en mars 2014 une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'aide au maintien de l'abstinence après un sevrage chez des patients dépendants à l'alcool ou pour la réduction majeure de la consommation d'alcool. En décembre 2014, plus de 120 000 personnes étaient traitées par Baclofène et plus de 100 000 l'étaient encore début 2017 (figure 1) avant la prolongation de la RTU d'une année.

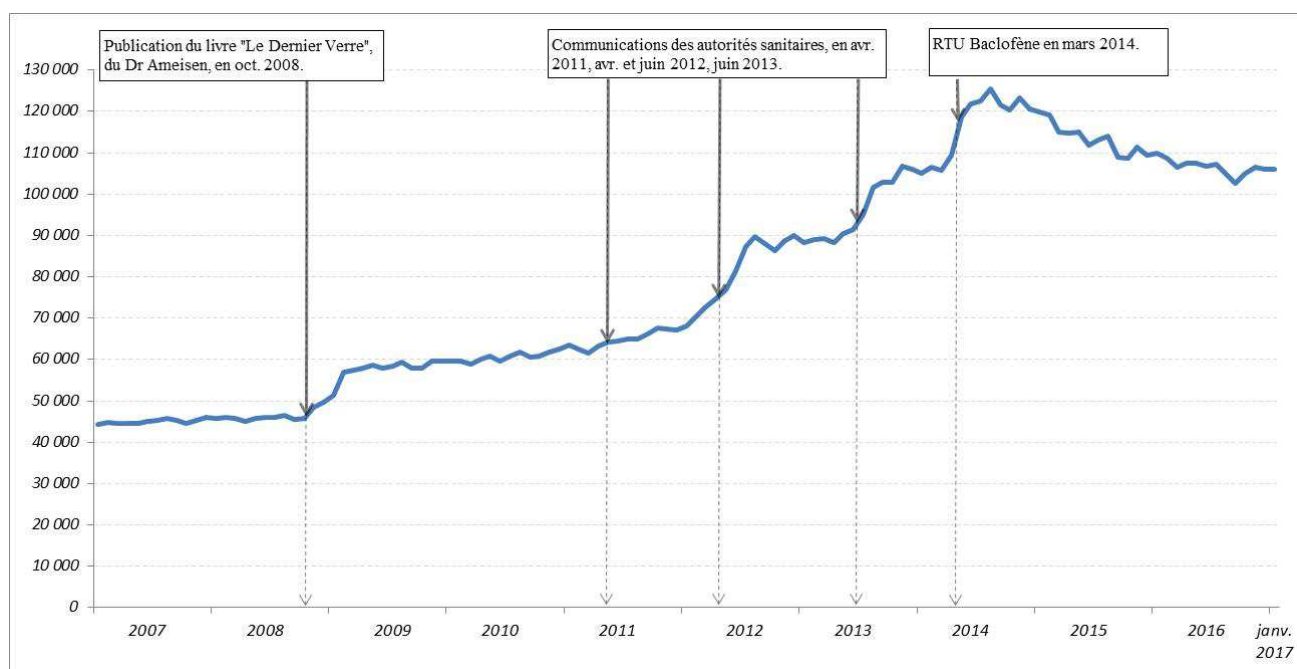


Figure 1. Nombre de patients recevant du Baclofène par mois en France. *Données tous régimes d'Assurance Maladie du SNIIRAM.*

ⁱ Chaignot et al, *Thérapie*-2015

Alors que des usages hors AMM et hors RTU étaient signalés (dans la boulimie, les lombalgies, voire dans la maladie d'Alzheimer) et que le débat sur l'efficacité réelle du produit était alimenté par les résultats contradictoires des essais thérapeutiques publiés ou en cours de publication, des signaux suggérant un risque accru de décès chez les patients traités par Baclofène à fortes doses ont été émis par la pharmacovigilance en 2015 et confirmés par les premiers résultats de l'étude Bacloville. En avril 2016, une analyse préliminaire des données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a retrouvé une proportion élevée de décès survenant en cours de traitement, notamment en dehors de l'hôpital. Suite à ces signaux, l'évaluation en vie réelle en France des usages, de la persistance et de la sécurité du Baclofène, de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM, a été inscrite de manière prioritaire dans le programme de travail de la CNAMTS et de l'ANSM, et une autorisationⁱ de chaînage par appariement indirect des données du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) avec le registre des causes médicales de décès (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès – CépiDc – de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Inserm) a été obtenue en urgence auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Cette étude, conduite par le Département des études en santé publique de la CNAMTS (Direction de la stratégie, des études et des statistiques), en collaboration avec le Pôle épidémiologie de l'ANSM et le CépiDc de l'Inserm a eu trois objectifs : 1) documenter les usages du Baclofène et caractériser les différentes populations exposées à ce produit en France ; 2) évaluer la persistance du traitement par Baclofène en vie réelle dans ses différents usages ; 3) évaluer la sécurité du Baclofène, notamment lorsqu'il est donné à fortes doses. L'exposition, la persistance et la sécurité du Baclofène ont été évaluées de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM (Acamprostate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram).

L'étude a été conduite sur les bases de l'Assurance maladie et du PMSI (SNIIRAM), appariées à celles des causes de décès du CépiDc, pour la période 2009-2015, qui a vu se diffuser l'usage de Baclofène en dehors de son indication neurologique.

ⁱ Décision CNIL DE-2016-72, datée du 12 mai 2016

Première partie. Exposition de la population française au Baclofène dans ses différentes utilisations, et aux traitements des problèmes d'alcool par des molécules ayant obtenu l'AMM

Tous les nouveaux utilisateurs de Baclofène entre 2009 et 2015 ont été identifiés. Ceux relevant probablement de l'indication de contractions musculaires involontaires d'origine neurologique (désormais « indication neurologique » ou « utilisation neurologique ») ont été secondairement séparés puis comparés à ceux n'en relevant pas. Dans un troisième temps, les patients débutant un traitement par Baclofène en dehors de l'indication neurologique ont été comparés aux patients débutant, au cours de la même période, un traitement des problèmes d'alcool par une molécule ayant obtenu l'AMM (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram).

Méthodologie

1. Ont été identifiés les patients débutant un traitement par Baclofène, qui devaient :

- Avoir eu un **remboursement index de Baclofène** entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2015, sans **aucun autre remboursement de Baclofène dans les 3 années précédentes**. *Une personne a été incluse une seule fois sur l'ensemble de cette période.*
- **Ne pas avoir été exposés aux traitements de problèmes d'alcool avec AMM** (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram) dans les 3 années précédant le remboursement index de Baclofène.
- **Avoir 18 ans ou plus** au remboursement index de Baclofène.
- **Appartenir au Régime Général *stricto sensu*** (hors Sections Locales Mutualistes ; principalement les étudiants et les fonctionnaires) au remboursement index. *Les données du SNIIRAM permettant la réalisation de cette étude sont complètes uniquement pour ce régime qui couvre 77% de la population.*
- Avoir eu **au moins 1 remboursement de soin entre 1 an et 3 ans avant** le remboursement index de Baclofène. *Ce critère permet d'éviter d'inclure de « faux cas incidents », comme des personnes revenant de l'étranger.*
- **Ne pas dépendre de la Caisse de Sécurité Sociale de Mayotte** au remboursement index de Baclofène. *Les données de cette caisse ne sont pas disponibles sur l'ensemble de la période de l'étude.*

2. Les patients relevant probablement de l'indication neurologiqueⁱ devaient :

- Avoir eu une **hospitalisation** (DP, DR ou DAS) ou une **ALD** en cours dans les 3 années précédant le remboursement index de Baclofène pour un **motif neurologique** correspondant aux pathologies ayant les codes CIM10 suivants: I60, I61, I62, I63, I64, G04, G05, G06, G09, G114, G12, G13, G24, G25, G26, G31, G32, G35, G36, G37, G46, G80, G81, G82, G83, G91, G93, G95, C70, C71, D32, D33, D42, D43, C793, C794 (libellés dans l'Annexe 1).
- Ou avoir eu un **remboursement de fauteuil roulant** ou de dispositif lié dans les 3 années précédant le remboursement index de Baclofène.
- Ou avoir eu un **remboursement de Dantrolène** dans les 3 années précédant le remboursement index de Baclofène.

3. Les patients débutant un traitement des problèmes d'alcool avec une molécule ayant l'AMM devaient :

- Avoir un **remboursement index d'Acamprostate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram ou une combinaison de ces différents traitements** (éventuellement combiné à du Baclofène) entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2015, sans **aucun autre remboursement de ces produits** (y compris le Baclofène) **dans les 3 années précédentes**. *Une personne est incluse une seule fois sur l'ensemble de cette période.*
- Comme pour les patients traités par Baclofène (voir ci-dessus) : **avoir 18 ans ou plus** au remboursement index, **être au Régime Général *stricto sensu***, avoir eu au moins un **remboursement de soin entre 1 an et 3 ans avant** le remboursement index, **ne pas dépendre de la Caisse de Sécurité Sociale de Mayotte** au remboursement index.
- **Ne pas avoir de critère évoquant une indication neurologique** (voir ci-dessus) dans les 3 années précédant le remboursement index.

4. Les patients des différents groupes (Baclofène avec une probable indication neurologique, Baclofène « hors neurologie », traitements avec une molécule ayant l'AMM), ont été comparés pour les caractéristiques sociodémographiques et médicales suivantes :

Caractéristiques sociodémographiques

- **Age** : âge à l'instauration du traitement
- **Genre**

ⁱ Chaignot et al, Thérapie-2015. Dupouy et al, European Neuropsychopharmacology-2013.

- **CMUc** : avoir bénéficié de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMUc, marqueur d'une situation sociale défavorisée) pour le remboursement d'un soin entre 2009 et 2015. *Une personne de plus de 60 ans ne peut, sauf exception, bénéficier de la CMUc.*
- **Indice de défavorisationⁱ** : indice de défavorisation social, exprimé en quintile, basé sur le taux de chômage, le pourcentage d'ouvriers, le niveau d'étude et le revenu moyen de la commune de résidence du patient. *Indice indisponible pour les DOM.*

Caractéristiques médicales

- **Spécialité du médecin ayant instauré le traitement**
- **Antécédents d'addictions** dans les 3 années précédant le début du traitement :
 - **Hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool** : hospitalisation (DP, DR ou DAS) ou ALD en cours correspondant aux codes CIM10 : F10, K292, R780, T51, X45, X65, Y15, Y90, Y91, Y573, Z502, Z714, Z721 (libellés dans l'Annexe 2).
 - **Pathologie grave liée à l'alcool** : hospitalisation (DP, DR ou DAS) ou ALD en cours correspondant aux codes CIM10 : E244, G312, G621, G721, I426, K70, K860 (libellés dans l'Annexe 3).
 - **Consommation d'opiacés** : au moins un remboursement de buprénorphine ou de méthadone.
- **Traitements psychiatriques** : avoir été exposé dans l'année précédant ou au début du traitement à un **psycholeptique, anxiolytique, hypnotique** ou **antidépresseur**. *Avoir eu au moins 1 remboursement de ces traitements.*
- **Antécédents de pathologies significatives** : avoir eu dans l'année précédant le début du traitement une hospitalisation (DP, DR ou DAS) ou une ALD en cours pour une **pathologie** augmentant le risque de décès à 1 an ; pathologies telles que définies dans le **score de Charlsonⁱⁱ** actualisé aux données du SNIIRAMⁱⁱⁱ.
- **Dose quotidienne moyenne de Baclofène en mg** à la date *d* (calcul nécessitant 2 délivrances) : quantité de Baclofène en mg délivrée à la date *d-1*, rapportée à la durée en jours entre la délivrance de la date *d-1* et celle de la date *d*.

ⁱ Rey et al, BMC Public Health-2013

ⁱⁱ Charlson et al, J Chronic Dis-1987

ⁱⁱⁱ Bannay et al, Medical Care-2016

Instaurations de traitement par Baclofène tous usages entre 2009 et 2015

Entre 2009 et 2015, 277 790 patients (affiliés au Régime Général *stricto sensu*) se sont vus instaurer un traitement par Baclofène en France.

La figure 2 présente les instaurations de Baclofène, quel que soit l'usage, entre 2009 et 2015. Le nombre de patients nouvellement traités a été en forte augmentation jusqu'en 2014 (+174%), avant de connaître un certain repli en 2015 (-26%). L'évolution du nombre de médecins instaurant des traitements par Baclofène a été parallèle.

Les médecins responsables de l'augmentation des instaurations de traitement ont été principalement les médecins généralistes, les médecins salariés (hôpitaux, centres de santé, etc.), suivis des psychiatres et des rhumatologues libéraux (figures 3 et 4, tableau 1) qui ont cumulé 94% des instaurations de traitement de la période. Les instaurations des neurologues libéraux sont restées en revanche bien plus stables.

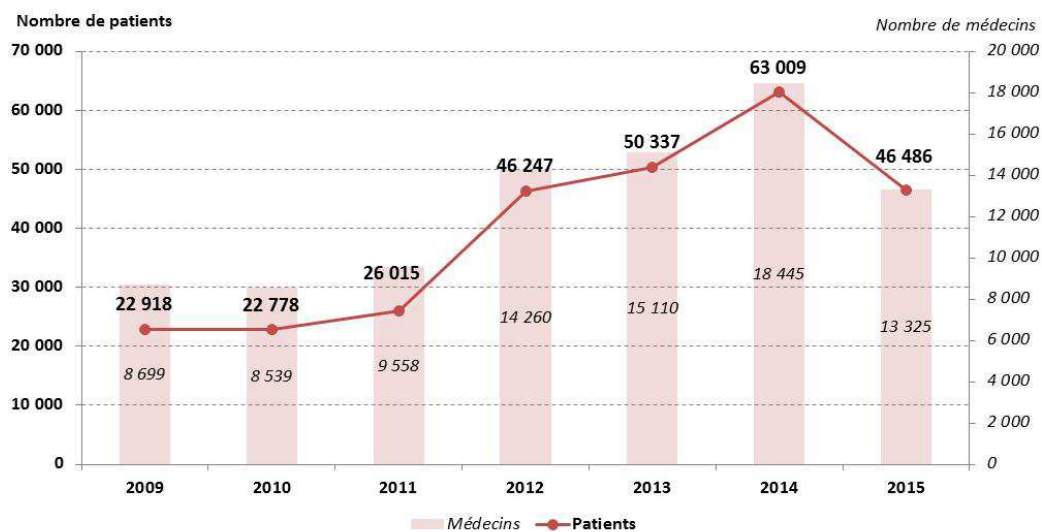


Figure 2. Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du Baclofène entre 2009 et 2015.

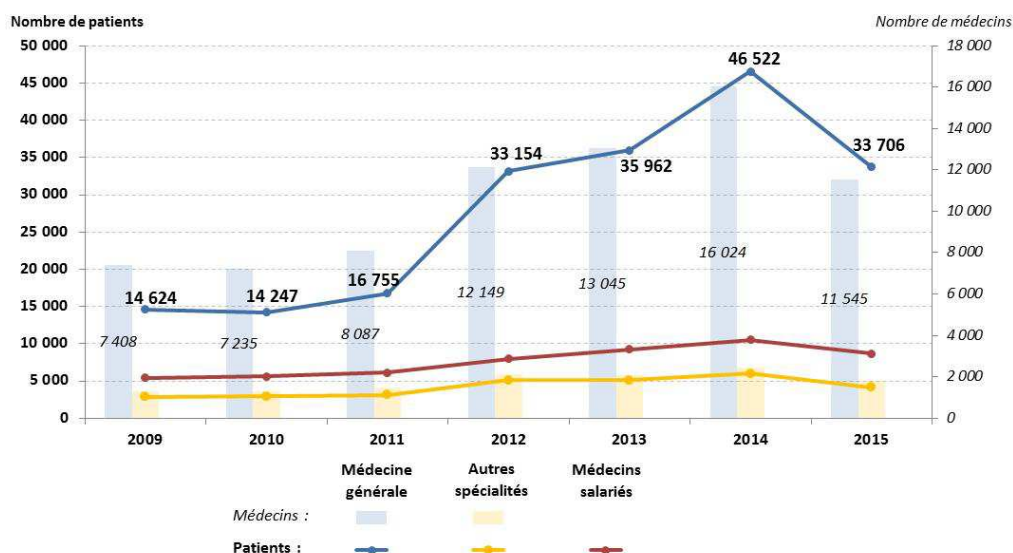


Figure 3. Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du Baclofène entre 2009 et 2015, par spécialité. « Autres spécialités » détaillées en Figure 4.

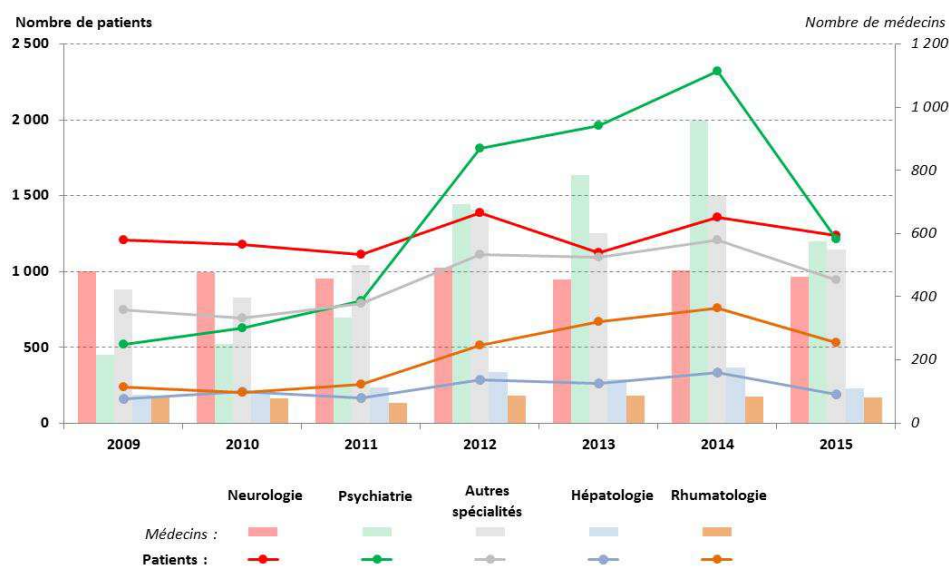


Figure 4. Nombre de patients débutant et de médecins instaurant du Baclofène entre 2009 et 2015, par spécialité.

Tableau 1. Nombre de patients débutant du Baclofène selon la spécialité du médecin instaurant le traitement (2009-2015)

	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	22 918		22 778		26 015		46 247		50 337		63 009		46 486		277 790	
Médecine générale	14 624	63,8%	14 247	62,5%	16 755	64,4%	33 154	71,7%	35 962	71,4%	46 522	73,8%	33 706	72,5%	194 970	70,2%
Médecins salariés	5 425	23,7%	5 628	24,7%	6 135	23,6%	7 993	17,3%	9 265	18,4%	10 503	16,7%	8 661	18,6%	53 610	19,3%
Psychiatrie	519	2,3%	626	2,7%	805	3,1%	1 809	3,9%	1 964	3,9%	2 321	3,7%	1 216	2,6%	9 260	3,3%
Neurologie	1 209	5,3%	1 176	5,2%	1 112	4,3%	1 384	3,0%	1 124	2,2%	1 356	2,2%	1 236	2,7%	8 597	3,1%
Rhumatologie	235	1,0%	200	0,9%	253	1,0%	512	1,1%	666	1,3%	761	1,2%	530	1,1%	3 157	1,1%
Gastro-enterologie et hépatologie	157	0,7%	207	0,9%	166	0,6%	284	0,6%	264	0,5%	336	0,5%	190	0,4%	1 604	0,6%
Anesthésie-rea. chir.	75	0,3%	85	0,4%	81	0,3%	118	0,3%	114	0,2%	168	0,3%	96	0,2%	737	0,3%
Reeduc. et readapt. fonctionnelle	58	0,3%	63	0,3%	55	0,2%	55	0,1%	90	0,2%	102	0,2%	91	0,2%	514	0,2%
Oto-rhino-laryngologie	19	0,1%	23	0,1%	42	0,2%	63	0,1%	87	0,2%	128	0,2%	108	0,2%	470	0,2%
Neuropsychiatrie	79	0,3%	64	0,3%	67	0,3%	68	0,1%	69	0,1%	64	0,1%	22	0,0%	433	0,2%
Autres spécialités	518	2,3%	459	2,0%	544	2,1%	807	1,7%	732	1,5%	748	1,2%	630	1,4%	4 438	1,6%

Instaurations de traitement par Baclofène entre 2009 et 2015 selon l'utilisation

Le nombre de patients pour lequel le Baclofène a été instauré pour une probable indication ou utilisation neurologique est resté stable entre 2009 et 2015 (figure 5). En proportion, l'utilisation neurologique correspondait à 23% de l'ensemble (de 37% en 2009 à 18% en 2014).

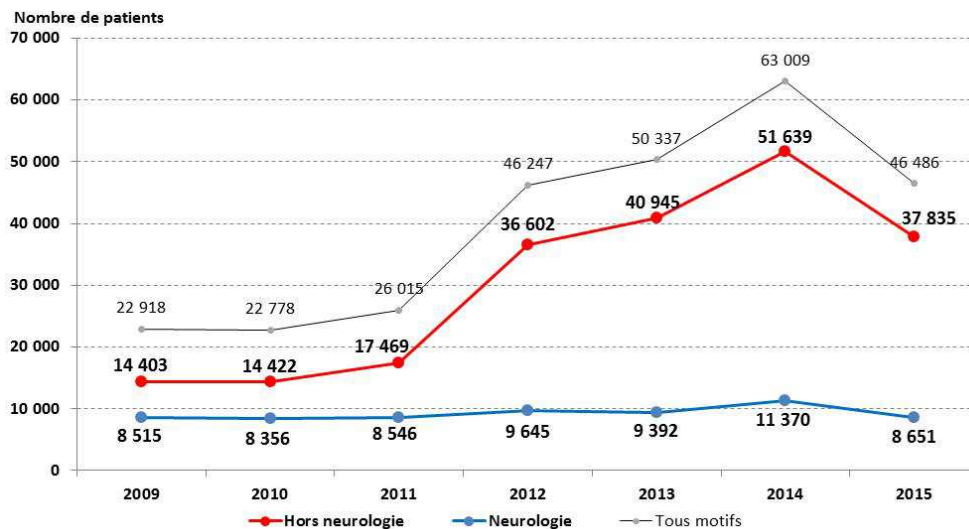


Figure 5. Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène en France entre 2009 et 2015, selon l'utilisation.

Les caractéristiques des patients débutant un traitement par Baclofène pour une utilisation « neurologique » et les autres (désormais utilisation « hors neurologie ») sont présentées dans les tableaux 2, 3 et 4. Les deux groupes sont très différents pour l'âge et le niveau de défavorisation (plus jeunes de 8 ans - 50 ans *vs* 58 ans - et deux fois plus de CMUc pour l'« utilisation hors neurologie » que pour l'utilisation « neurologique »), pour les médecins prescripteurs (une proportion plus importante de généralistes, psychiatres et rhumatologues libéraux pour l'utilisation « hors neurologie », de médecins salariés et neurologues pour l'utilisation « neurologique ») et surtout les pathologies associées (nombreuses et de type vasculaire ou neurologique pour l'utilisation « neurologique », plus rares et peu différenciées pour l'utilisation « hors neurologie »). Plus de 73% des patients de l'utilisation « neurologique » présentent une pathologie incluse dans le score de Charlson contre seulement 29% des patients du groupe « hors neurologie ». Pour la moitié des patients, quelle que soit son utilisation, les doses quotidiennes de Baclofène en début ou en fin de traitement sont restées faibles (respectivement moins de 30 mg/j et de l'ordre de 40 mg/j).

Au total, les populations exposées au Baclofène pour des utilisations « neurologiques » et « hors neurologie » sont très différentes : alors que la première, restée numériquement stable au cours de la période d'étude, est atteinte de pathologies vasculaires ou neurologiques en lien avec l'indication du Baclofène ayant obtenu l'AMM, la seconde, majoritaire dès 2009, est composée de sujets plus jeunes et pour la majorité sans comorbidités significatives.

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'instauration du Baclofène selon l'utilisation du traitement

	Neurologie		Hors neurologie	
	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	64 475		213 315	
Age (Médiane et IQR)	58	(46-72)	50	(40-61)
Classes d'âge				
< 30 ans	3 845	6,0%	17 177	8,1%
30 - 40 ans	6 176	9,6%	35 318	16,6%
40 - 50 ans	10 827	16,8%	52 030	24,4%
50 - 60 ans	12 902	20,0%	49 080	23,0%
60 - 70 ans	12 015	18,6%	31 776	14,9%
70 - 80 ans	9 384	14,6%	16 374	7,7%
80 - 90 ans	7 703	11,9%	9 461	4,4%
> 90 ans	1 623	2,5%	2 099	1,0%
Genre : Homme	31 892	49,5%	107 737	50,5%
CMUc (N,% parmi <60 ans)	3 186	4,9%	23 283	10,9%
Indice de défavorisation				
1 (moins défavorisé)	10 204	15,8%	34 225	16,0%
2	11 921	18,5%	38 129	17,9%
3	13 007	20,2%	41 947	19,7%
4	13 126	20,4%	43 163	20,2%
5 (plus défavorisé)	14 005	21,7%	48 693	22,8%
DOM (indice non dispo.)	2 212	3,4%	7 158	3,4%

Tableau 4. Description des doses quotidiennes (en mg/j) de Baclofène selon l'utilisation du traitement par les patients*

	Neurologie		Hors neurologie	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
Dose en début de traitement	24	16 - 39	29	17 - 45
Dose en fin de traitement	28	17 - 43	31	18 - 58
Dose maximale sur l'ensemble du trait.	38	23 - 69	41	22 - 82

* Patients ayant eu au moins 2 délivrances consécutives de Baclofène, suivis jusqu'à une interruption de traitement, au plus pendant 1 an.
IQR : Intervalle inter-quartile

Tableau 3. Caractéristiques médicales des patients à l'instauration du Baclofène selon l'utilisation du traitement

	Neurologie		Hors neurologie	
	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	64 475		213 315	
Patients selon la spécialité du médecin initiant le Baclofène				
Médecin généraliste	32 139	49,8%	162 837	76,3%
Médecin salarié	25 243	39,2%	28 363	13,3%
Neurologue	5 041	7,8%	3 558	1,7%
Psychiatre	387	0,6%	8 871	4,2%
Rhumatologue	244	0,4%	2 913	1,4%
Gastroentérologue et hépatologue	90	0,1%	1 514	0,7%
Autre spécialiste	1 331	2,1%	5 259	2,5%
Comorbidités liées aux addictions dans les 3 années précédant l'initiation				
Hospit. faisant mention d'un prob. avec l'alcool	4 562	7,1%	19 268	9,0%
Comorbidités graves liées à l'alcool	1 295	2,0%	3 796	1,8%
Consommation d'opiacés	508	0,8%	8 147	3,8%
Traitements psychiatriques dans l'année précédant et jusqu'à 2 mois après l'initiation				
Psychotrope	4 752	7,4%	17 452	8,2%
Anxiolytique	19 540	30,3%	70 002	32,8%
Antidépresseur	25 515	39,6%	57 002	26,7%
Hypnotique	12 194	18,9%	34 495	16,2%
Comorbidités dans l'année précédant l'initiation (indice de Charlson)				
Comorbidité par comorbidité (Score de Charlson*)				
Infarctus du myocarde (0)	3 269	5,1%	5 696	2,7%
Insuffisance cardiaque (2)	2 025	3,1%	1 975	0,9%
Artériopathie (1)	3 390	5,3%	4 555	2,1%
Accident vasculaire cérébral (1)	18 920	29,3%	1 440	0,7%
Démence (2)	6 223	9,7%	4 791	2,2%
BPCO (1)	7 062	11,0%	24 133	11,3%
Connectivite (0)	937	1,5%	2 316	1,1%
Ulcère peptique (0)	345	0,5%	656	0,3%
Pathologie hépatique modérée (2)	1 413	2,2%	5 976	2,8%
Pathologie hépatique sévère (3)	274	0,4%	782	0,4%
Diabète sans complication (0)	7 166	11,1%	14 640	6,9%
Diabète avec complication (0)	2 246	3,5%	700	0,3%
Hémiplégie (2)	27 642	42,9%	0	
Pathologie rénale (1)	1 311	2,0%	1 280	0,6%
Pathologie maligne sauf peau (2)	5 387	8,4%	11 368	5,3%
Pathologie métastatique (11)	911	1,4%	1 370	0,6%
VIH (1)	302	0,5%	1 038	0,5%
Sclérose en plaque - hors Charlson	11 691	18,1%	0	
Comorbidités selon le score de Charlson cumulé				
0 (aucune pathologie)	17 010	26,4%	151 810	71,2%
0 (pathologies de score 0)	1 863	2,9%	12 823	6,0%
1	7 302	11,3%	23 453	11,0%
>1	38 300	59,4%	25 229	11,8%

* Augmentation du risque de décès à 1 an du à une ou plusieurs pathologies données

Instaurations de traitements des problèmes d'alcool par des molécules autorisées entre 2009 et 2015, et comparaison au Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie »

L'évolution des instaurations de traitements des problèmes d'alcool par des molécules ayant l'AMM et du Baclofène « hors neurologie » est présentée dans les figures 7 et 8. Alors que l'effectif total des sujets débutant de tels traitements est resté stable au cours de la période (avec des valeurs plus élevées de 2012 à 2014 suggérant une population cible élargie de 10 à 13%), la part prise par le Baclofène a augmenté de 17% en 2009 et 2010 à 53% en 2014 avant de baisser à 43% en 2015. Dans le même temps, les instaurations d'Acamprosate ont diminué régulièrement de 54% en 2009 à 22% en 2015, et celle de Nalméfène, mis sur le marché en 2014, a atteint 23% des instaurations en 2015.

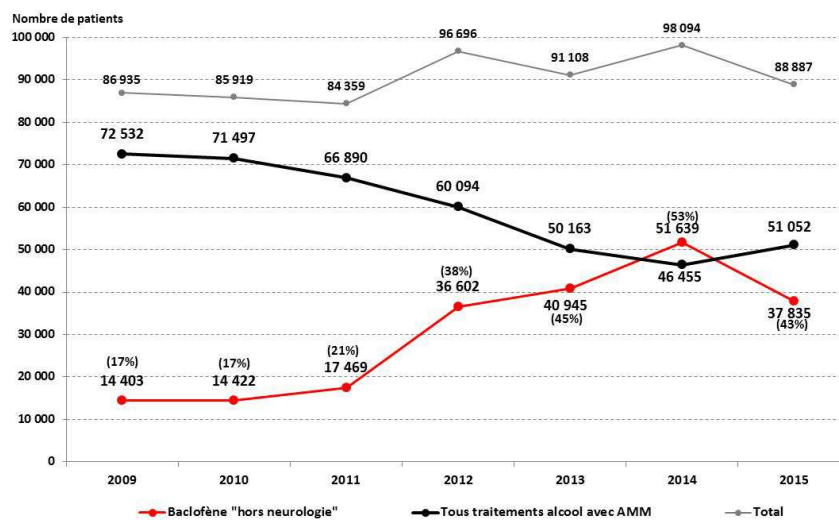


Figure 7. Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène « hors neurologie » ou un des traitements AMM des problèmes d'alcool en France entre 2009 et 2015.

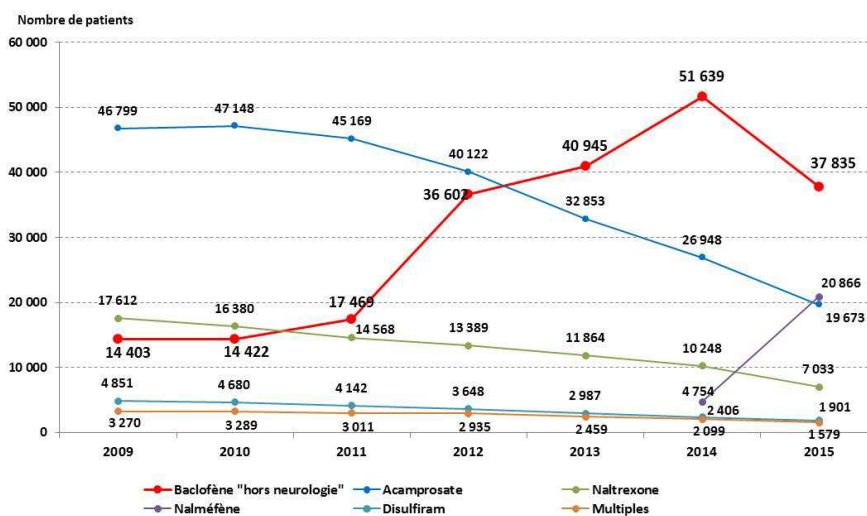


Figure 8. Nombre de patients débutant un traitement par Baclofène « hors neurologie » ou un traitement AMM des problèmes d'alcool (traitement par traitement) en France entre 2009 et 2015.

Les caractéristiques des patients débutant un traitement AMM des problèmes d'alcool et du Baclofène « hors neurologie » sont présentées dans les tableaux 5 et 6. Dans l'ensemble, les patients débutant un des traitements AMM sont similaires pour les caractéristiques étudiées, et se différencient assez nettement de ceux débutant le Baclofène « hors neurologie » : ces derniers étant plus fréquemment de sexe féminin (50% vs 30%), plus âgés (avec une proportion beaucoup plus élevée de sujets très âgés : 13% de patients de plus de 70 ans contre 3%), plus favorisés (11% contre 16% à la CMUc, 34% vs 31% dans les deux quintiles des communes les plus favorisées). Les traitements des patients sous Baclofène « hors neurologie » ont été moins souvent instaurés par des médecins salariés (13% vs 25%), et plus souvent par des généralistes (76% vs 68%) ainsi que par des rhumatologues et d'autres spécialistes libéraux (4% vs 1%). Enfin si les charges de morbidités et de pathologies associées sont assez proches quantitativement, elles sont différentes qualitativement avec moins de pathologies hépatiques modérées ou sévères (3% vs 7%), moins d'hospitalisations mentionnant des pathologies liées à l'alcool (9% vs 26%), moins de co-prescriptions d'anxiolytiques (33% vs 66%), d'antidépresseurs (27% vs 36%), d'hypnotiques (16% vs 23%), mais plus de démence (2% vs 0%) et de pathologies malignes (6% vs 4%) chez les patients sous Baclofène « hors neurologie ».

Au total, les patients ayant reçu du Baclofène « hors neurologie » sont différents de ceux ayant reçu un traitement AMM des problèmes d'alcool. Les différences témoignent vraisemblablement de problèmes d'alcool différents et de filières de soins différentes (moins hospitalières), ceux d'une population plus féminine et moins défavorisée, mais aussi d'une hétérogénéité plus importante de la population ayant reçu le Baclofène, comportant des patients âgés ou très âgés, en rapport avec de probables utilisations « hors neurologie » et « hors alcool » significatives en rhumatologie ou pour la démence.

Tableau 5. Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'instauration d'un traitement AMM des problèmes d'alcool, ou de Baclofène "hors neurologie"

	Baclofène		Traitements AMM des problèmes d'alcool											
	"hors neuro."		Tous trait.		Acamprosate		Naltrexone		Nalmefene		Disulfiram		Multiple	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	213 315		418 683		258 712		91 094		25 620		24 615		18 642	
Age (Médiane et IQR)	50 (40-61)		47 (38-55)		47 (39-56)		46 (38-55)		48 (39-57)		46 (38-55)		45 (37-53)	
Classes d'âge														
< 30 ans	17 177	8,1%	31 900	7,6%	18 414	7,1%	8 315	9,1%	1 590	6,2%	1 938	7,9%	1 643	8,8%
30 - 40 ans	35 318	16,6%	85 314	20,4%	51 694	20,0%	19 264	21,1%	4 919	19,2%	5 118	20,8%	4 319	23,2%
40 - 50 ans	52 030	24,4%	128 962	30,8%	79 933	30,9%	27 611	30,3%	7 537	29,4%	7 773	31,6%	6 108	32,8%
50 - 60 ans	49 080	23,0%	106 745	25,5%	66 874	25,8%	22 462	24,7%	6 854	26,8%	6 069	24,7%	4 486	24,1%
60 - 70 ans	31 776	14,9%	50 977	12,2%	32 342	12,5%	10 410	11,4%	3 722	14,5%	2 811	11,4%	1 692	9,1%
70 - 80 ans	16 374	7,7%	12 394	3,0%	7 927	3,1%	2 521	2,8%	846	3,3%	756	3,1%	344	1,8%
80 - 90 ans	9 461	4,4%	2 280	0,5%	1 460	0,6%	489	0,5%	139	0,5%	145	0,6%	47	0,3%
> 90 ans	2 099	1,0%	111	0,0%	68	0,0%	22	0,0%	13	0,1%	5	0,0%	3	0,0%
Genre : Homme	107 737	50,5%	293 958	70,2%	186 110	71,9%	60 169	66,1%	17 416	68,0%	16 526	67,1%	13 737	73,7%
CMUC (N,% parmi <60 ans)	23 283	10,9%	67 339	16,1%	43 437	16,8%	12 722	14,0%	3 426	13,4%	4 076	16,6%	3 678	19,7%
Indice de défavorisation														
1 (moins défavorisé)	34 225	16,0%	58 640	14,0%	33 397	12,9%	14 659	16,1%	4 408	17,2%	3 746	15,2%	2 430	13,0%
2	38 129	17,9%	73 167	17,5%	43 737	16,9%	16 761	18,4%	5 057	19,7%	4 476	18,2%	3 136	16,8%
3	41 947	19,7%	82 562	19,7%	50 628	19,6%	18 207	20,0%	5 487	21,4%	4 917	20,0%	3 323	17,8%
4	43 163	20,2%	88 780	21,2%	55 601	21,5%	19 144	21,0%	5 262	20,5%	5 196	21,1%	3 577	19,2%
5 (plus défavorisé)	48 693	22,8%	103 313	24,7%	67 541	26,1%	20 741	22,8%	5 010	19,6%	5 395	21,9%	4 626	24,8%
DOM (indice non dispo.)	7 158	3,4%	12 221	2,9%	7 808	3,0%	1 582	1,7%	396	1,5%	885	3,6%	1 550	8,3%

IQR : Intervalle interquartile

Tableau 6. Caractéristiques médicales des patients à l'instauration d'un traitement AMM des problèmes d'alcool ou de Baclofène "hors neurologie"

	Baclofène		Traitements AMM des problèmes d'alcool											
	"hors neuro."		Tous trait.		Acamprosate		Naltrexone		Nalmefene		Disulfiram		Multiple	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	213 315		418 683		258 712		91 094		25 620		24 615		18 642	
Patients selon la spécialité du médecin initiant le Baclofène														
Médecin généraliste	162 837	76,3%	284 478	67,9%	183 475	70,9%	55 973	61,4%	14 319	55,9%	19 251	78,2%	11 460	61,5%
Médecin salarié	28 363	13,3%	102 826	24,6%	62 177	24,0%	24 354	26,7%	7 487	29,2%	3 107	12,6%	5 701	30,6%
Neurologue	3 558	1,7%	201	0,0%	126	0,0%	48	0,1%	14	0,1%	5	0,0%	8	0,0%
Psychiatre	8 871	4,2%	24 184	5,8%	8 645	3,3%	9 150	10,0%	3 439	13,4%	1 917	7,8%	1 033	5,5%
Rhumatologue	2 913	1,4%	104	0,0%	66	0,0%	26	0,0%	1	0,0%	9	0,0%	2	0,0%
Gastroentérologue et hépatologue	1 514	0,7%	2 994	0,7%	2 030	0,8%	643	0,7%	103	0,4%	86	0,3%	132	0,7%
Autre spécialiste	5 259	2,5%	3 896	0,9%	2 193	0,8%	900	1,0%	257	1,0%	240	1,0%	306	1,6%
Comorbidités liées aux addictions dans les 3 années précédant l'initiation														
Hospit. faisant mention d'un prob. avec l'alcool	19 268	9,0%	110 248	26,3%	73 596	28,4%	20 275	22,3%	5 481	21,4%	5 244	21,3%	5 652	30,3%
Comorbidités graves liées à l'alcool	3 796	1,8%	22 401	5,4%	16 359	6,3%	3 381	3,7%	859	3,4%	726	2,9%	1 076	5,8%
Consommation d'opiacés	8 147	3,8%	16 522	3,9%	12 109	4,7%	2 269	2,5%	477	1,9%	1 103	4,5%	564	3,0%
Traitements psychiatriques dans l'année précédant et jusqu'à 2 mois après l'initiation														
Psycholeptique	17 452	8,2%	49 275	11,8%	27 493	10,6%	12 845	14,1%	3 487	13,6%	3 201	13,0%	2 249	12,1%
Anxiolytique	70 002	32,8%	274 329	65,5%	175 751	67,9%	57 873	63,5%	13 437	52,4%	15 324	62,3%	11 944	64,1%
Antidépresseur	57 002	26,7%	152 244	36,4%	88 025	34,0%	38 103	41,8%	10 195	39,8%	9 645	39,2%	6 276	33,7%
Hypnotique	34 495	16,2%	94 439	22,6%	57 606	22,3%	21 450	23,5%	5 254	20,5%	6 074	24,7%	4 055	21,8%
Comorbidités dans l'année précédant l'initiation (indice de Charlson)														
Comorbidité par comorbidité (Score de Charlson*)														
Infarctus du myocarde (0)	5 696	2,7%	8 989	2,1%	5 778	2,2%	1 855	2,0%	656	2,6%	433	1,8%	267	1,4%
Insuffisance cardiaque (2)	1 975	0,9%	3 060	0,7%	2 069	0,8%	596	0,7%	180	0,7%	125	0,5%	90	0,5%
Artériopathie (1)	4 555	2,1%	8 923	2,1%	5 806	2,2%	1 750	1,9%	619	2,4%	446	1,8%	302	1,6%
Accident vasculaire cérébral (1)	1 440	0,7%	1 609	0,4%	1 043	0,4%	339	0,4%	94	0,4%	74	0,3%	59	0,3%
Démence (2)	4 791	2,2%	1 245	0,3%	835	0,3%	240	0,3%	62	0,2%	64	0,3%	44	0,2%
BPCO (1)	24 133	11,3%	42 421	10,1%	26 515	10,2%	8 940	9,8%	2 777	10,8%	2 540	10,3%	1 649	8,8%
Connectivite (0)	2 316	1,1%	1 679	0,4%	1 014	0,4%	400	0,4%	109	0,4%	100	0,4%	56	0,3%
Ulcère peptique (0)	656	0,3%	2 015	0,5%	1 451	0,6%	353	0,4%	66	0,3%	70	0,3%	75	0,4%
Pathologie hépatique modérée (2)	5 976	2,8%	24 843	5,9%	18 006	7,0%	3 866	4,2%	979	3,8%	872	3,5%	1 120	6,0%
Pathologie hépatique sévère (3)	782	0,4%	4 886	1,2%	3 804	1,5%	695	0,8%	134	0,5%	106	0,4%	147	0,8%
Diabète sans complication (0)	14 640	6,9%	21 087	5,0%	13 466	5,2%	4 320	4,7%	1 479	5,8%	1 075	4,4%	747	4,0%
Diabète avec complication (0)	700	0,3%	953	0,2%	612	0,2%	223	0,2%	54	0,2%	42	0,2%	22	0,1%
Pathologie rénale (1)	1 280	0,6%	1 312	0,3%	782	0,3%	331	0,4%	83	0,3%	60	0,2%	56	0,3%
Pathologie maligne sauf peau (2)	11 368	5,3%	15 315	3,7%	9 658	3,7%	3 259	3,6%	1 060	4,1%	818	3,3%	520	2,8%
Pathologie métastatique (11)	1 370	0,6%	827	0,2%	533	0,2%	212	0,2%	32	0,1%	33	0,1%	17	0,1%
VIH (1)	1 038	0,5%	1 892	0,5%	1 090	0,4%	452	0,5%	168	0,7%	107	0,4%	75	0,4%
Comorbidités selon le score de Charlson cumulé														
0 (aucune pathologie)	151 810	71,2%	314 257	75,1%	191 233	73,9%	70 176	77,0%	19 189	74,9%	19 110	77,6%	14 549	78,0%
0 (pathologies de score 0)	12 823	6,0%	18 232	4,4%	11 457	4,4%	3 833	4,2%	1 293	5,0%	998	4,1%	651	3,5%
1	23 453	11,0%	40 746	9,7%	25 000	9,7%	8 851	9,7%	2 762	10,8%	2 522	10,2%	1 611	8,6%
>1	25 229	11,8%	45 448	10,9%	31 022	12,0%	8 234	9,0%	2 376	9,3%	1 985	8,1%	1 831	9,8%

* Augmentation du risque de décès à 1 an du à une ou plusieurs pathologies données

Instaurations entre 2009 et 2015 de traitements par Baclofène « hors neurologie » selon la dose atteinte en fin de traitement, et comparaison au Baclofène « neurologie » et aux traitements AMM des problèmes d'alcool

Quelle que soit l'utilisation, il est préconisé de débiter le traitement par Baclofène à faible dose et de l'augmenter très progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique sans dépasser 30 à 75 mg/j pour l'indication neurologique (AMM), et 180 à 300 mg/j pour le traitement des problèmes d'alcool (RTU). Bien connus dans l'utilisation neurologique, à dose faible ou modérée, les effets indésirables du Baclofène le sont bien moins à fortes doses.

Les patients ayant débuté un traitement de Baclofène « hors neurologie », et ayant eu au moins deux délivrances consécutivesⁱ (pour permettre le calcul de la dose), ont été dénombrés et comparés entre eux selon leur dose atteinte en fin de traitementⁱ (c'est-à-dire à la première interruption de traitement), puis comparés aux patients traités par Baclofène dans l'utilisation « neurologique » et par les traitements AMM des problèmes d'alcool (tableaux 7, 8 et 9 et figure 9). Les patients traités par Baclofène « hors neurologie » atteignant en fin de traitement des doses quotidiennes élevées sont minoritaires, mais ont doublé entre 2009 et 2015ⁱⁱ (environ 11% des patients avaient une dose quotidienne supérieure à 75 mg/j en 2009, contre près de 20% en 2015), et même triplé entre 2009 et 2015 si l'on tient compte des patients n'ayant qu'une seule délivrance et dont la dose n'a pu être calculée (3% en 2009, contre 9% en 2015). Parmi eux, 2 366 patients soit 3,3% des patients débutant un traitement de Baclofène « hors neurologie » ont reçu de fortes doses : 1 431 ont reçu une dose entre 180 et 300 mg/j et 935 une dose supérieure à 300 mg/j.

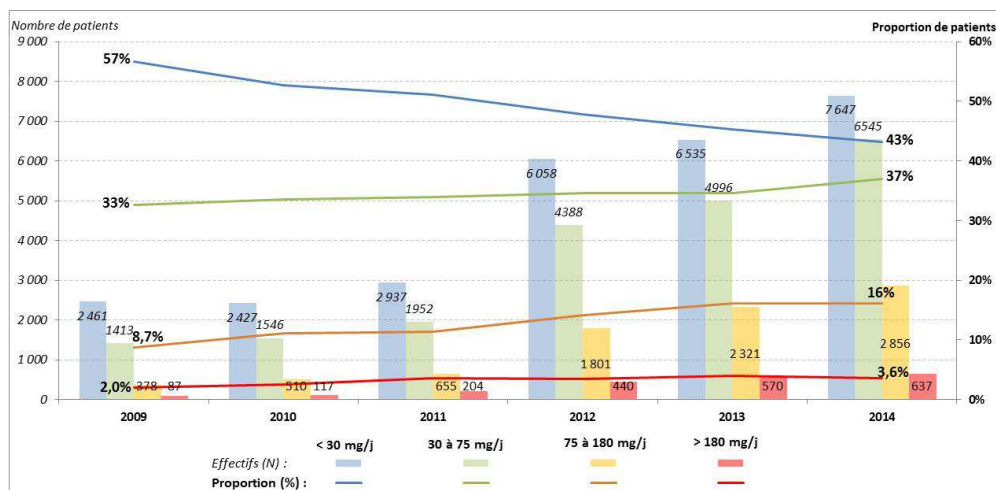


Figure 9. Effectifs et proportions de patients débutant un traitement par Baclofène « hors neurologie » selon la dose quotidienne atteinte en fin de traitement, par année d'instauration.

ⁱ Détails dans la Deuxième partie, Méthodologie.

ⁱⁱ La figure 9 ne présente pas l'année 2015 ; année où les patients n'ont pas eu une durée de suivi possible aussi longue que les années antérieures (1 an au maximum). Les effectifs et pourcentages du texte tiennent compte de ce suivi tronqué.

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients débutant un traitement de Baclofène « hors neurologie » diffèrent fortement selon la dose quotidienne atteinte en fin de traitement, et se rapprochent de celles des patients ayant un traitement AMM des problèmes d'alcool avec l'augmentation de la dose : l'âge médian à l'instauration diminue de 54 à 45 ans pour les patients traités par Baclofène « hors neurologie » atteignant respectivement 30 et 180 mg/j (vs 47 ans chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM), la proportion des patients de plus de 80 ans diminue également (8,7% à 2,4% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 0,5% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM), ainsi que celles des femmes (51% à 36% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 30% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM), la proportion des patients sous anxiolytiques augmente (37% à 53% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 66% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM), comme celle des patients atteints de pathologies hépatiques (3,3% à 6,2% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 7,1% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM). On observe une dynamique inverse de la proportion des instaurations par des médecins généralistes (72% à 55% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 68% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM), une proportion de patients favorisés plus importante (16% à 24% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 14% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM, dans le 1^{er} quintile des communes les plus favorisées), comme la proportion d'instaurations par des psychiatres (4% à 14% pour les doses atteignant respectivement 30 et 180 mg/j, vs 6% chez ceux traités par une molécule ayant l'AMM). Les patients traités par Baclofène « hors neurologie » atteignant une très forte dose en fin de traitement (supérieure à 300 mg/j), au nombre de 935 dans la période considérée, ont des caractéristiques assez proches de celles des patients atteignant plus de 180 mg/j.

Au total, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ressemblent aux patients traités pour un problème d'alcool par une molécule autorisée, dès que la dose quotidienne atteint 75 mg/j, en étant cependant plus favorisés et en ayant plus souvent un traitement instauré par un psychiatre. Les patients traités avec des doses plus faibles, qui représentent la grande majorité, ont des caractéristiques intermédiaires entre les patients ayant reçu le Baclofène dans une utilisation « neurologique » et les patients traités pour des problèmes d'alcool avec une molécule autorisée, montrant à nouveau l'hétérogénéité de cette population tant sur le plan médical que sociodémographique.

Tableau 7. Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'instauration du traitement AMM des problèmes d'alcool, de Baclofène "hors neurologie" selon la dose quotidienne atteinte en fin de traitement, ou de Baclofène "neurologie"

	Baclofène "neuro."		Tous trait. alcool AMM		Baclofène "hors neurologie" selon la dose en mg/j en fin de traitement									
					Toutes doses		< 30		30 à 75		75 à 180		≥ 180	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents (N)	64 475		418 683		69 929		33 121		24 443		9 999		2 366	
Age (Médiane et IQR)	58 (46-72)		47 (38-55)		51 (41-62)		54 (44-65)		50 (41-60)		46 (38-55)		45 (37-55)	
Classes d'âge (N,%)														
< 30 ans	3 845	6,0%	31 900	7,6%	3 655	5,2%	1 469	4,4%	1 307	5,3%	701	7,0%	178	7,5%
30 - 40 ans	6 176	9,6%	85 314	20,4%	10 739	15,4%	4 051	12,2%	3 923	16,0%	2 177	21,8%	588	24,9%
40 - 50 ans	10 827	16,8%	128 962	30,8%	17 974	25,7%	7 454	22,5%	6 676	27,3%	3 112	31,1%	732	30,9%
50 - 60 ans	12 902	20,0%	106 745	25,5%	17 057	24,4%	8 032	24,3%	6 179	25,3%	2 345	23,5%	501	21,2%
60 - 70 ans	12 015	18,6%	50 977	12,2%	11 044	15,8%	5 799	17,5%	3 814	15,6%	1 184	11,8%	247	10,4%
70 - 80 ans	9 384	14,6%	12 394	3,0%	5 327	7,6%	3 426	10,3%	1 536	6,3%	301	3,0%	64	2,7%
80 - 90 ans	7 703	11,9%	2 280	0,5%	3 274	4,7%	2 290	6,9%	802	3,3%	144	1,4%	38	1,6%
> 90 ans	1 623	2,5%	111	0,0%	859	1,2%	600	1,8%	206	0,8%	35	0,4%	18	0,8%
Genre : Homme (N,%)	31 892	49,5%	293 958	70,2%	38 487	55,0%	16 104	48,6%	14 433	59,0%	6 429	64,3%	1 521	64,3%
CMUc (N,% parmi <60 ans)	3 186	4,9%	67 339	16,1%	7 475	10,7%	2 952	14,1%	2 873	11,8%	1 299	13,0%	351	14,8%
Indice de défavorisation, en quintile (N,%)														
1 (moins défavorisé)	10 204	15,8%	58 640	14,0%	12 510	17,9%	5 255	15,9%	4 565	18,7%	2 133	21,3%	557	23,5%
2	11 921	18,5%	73 167	17,5%	13 178	18,8%	5 900	17,8%	4 683	19,2%	2 055	20,6%	540	22,8%
3	13 007	20,2%	82 562	19,7%	14 134	20,2%	6 712	20,3%	4 919	20,1%	2 018	20,2%	485	20,5%
4	13 126	20,4%	88 780	21,2%	14 325	20,5%	6 947	21,0%	4 977	20,4%	1 994	19,9%	407	17,2%
5 (plus défavorisé)	14 005	21,7%	103 313	24,7%	14 341	20,5%	7 510	22,7%	4 816	19,7%	1 667	16,7%	348	14,7%
DOM (indice non dispo.)	2 212	3,4%	12 221	2,9%	1 441	2,1%	797	2,4%	483	2,0%	132	1,3%	29	1,2%

* Patients ayant eu une 2^{de} délivrance dans les 60 jours suivant l'instauration
IQR : Intervalle interquartile

Tableau 8. Caractéristiques médicales des patients à l'instauration du traitement AMM des problèmes d'alcool, de Baclofène "hors neurologie" selon la dose quotidienne atteinte en fin de traitement, ou de Baclofène "neurologie"

	Baclofène neurologie		Tous trait. alcool AMM		Baclofène "hors neuro." selon la dose en mg/j en fin de traitement									
					Toutes doses		< 30		30 à 75		75 à 180		≥ 180	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	64 475		418 683		69 929		33 121		24 443		9 999		2 366	
Patients selon la spécialité du médecin initiant le Baclofène														
Médecin généraliste	32 139	49,8%	284 478	67,9%	47 134	67,4%	23 975	72,4%	16 152	66,1%	5 710	57,1%	1 297	54,8%
Médecin salarié	25 243	39,2%	102 826	24,6%	13 402	19,2%	5 269	15,9%	4 856	19,9%	2 619	26,2%	658	27,8%
Neurologue	5 041	7,8%	201	0,0%	1 542	2,2%	987	3,0%	464	1,9%	82	0,8%	9	0,4%
Psychiatre	387	0,6%	24 184	5,8%	5 115	7,3%	1 326	4,0%	2 145	8,8%	1 309	13,1%	335	14,2%
Rhumatologue	244	0,4%	104	0,0%	663	0,9%	528	1,6%	119	0,5%	14	0,1%	2	0,1%
Gastroentérologue et hépatologue	90	0,1%	2 994	0,7%	492	0,7%	237	0,7%	177	0,7%	64	0,6%	14	0,6%
Autre spécialiste	1 331	2,1%	3 896	0,9%	1 581	2,3%	799	2,4%	530	2,2%	201	2,0%	51	2,2%
Comorbidités liées aux addictions dans les 3 années précédant l'initiation														
Hospit. faisant mention d'un prob. avec l'alcool	4 562	7,1%	110 248	26,3%	9 972	14,3%	2 946	8,9%	4 236	17,3%	2 242	22,4%	548	23,2%
Comorbidités graves liées à l'alcool	1 295	2,0%	22 401	5,4%	1 895	2,7%	633	1,9%	787	3,2%	372	3,7%	103	4,4%
Consommation d'opiacés	508	0,8%	16 522	3,9%	4 060	5,8%	1 022	3,1%	1 695	6,9%	1 100	11,0%	243	10,3%
Traitements psychiatriques dans l'année précédant et jusqu'à 2 mois après l'initiation														
Psycholeptique	4 752	7,4%	49 275	11,8%	8 688	12,4%	2 983	9,0%	3 428	14,0%	1 807	18,1%	470	19,9%
Anxiolytique	19 540	30,3%	274 329	65,5%	30 949	44,3%	12 392	37,4%	12 018	49,2%	5 298	53,0%	1 241	52,5%
Antidépresseur	25 515	39,6%	152 244	36,4%	26 433	37,8%	11 199	33,8%	9 889	40,5%	4 334	43,3%	1 011	42,7%
Hypnotique	12 194	18,9%	94 439	22,6%	15 136	21,6%	6 281	19,0%	5 706	23,3%	2 547	25,5%	602	25,4%
Comorbidités dans l'année précédant l'initiation (indice de Charlson)														
Comorbidité par comorbidité (Score de Charlson**)														
Infarctus du myocarde (0)	3 269	5,1%	8 989	2,1%	1 992	2,8%	1 073	3,2%	651	2,7%	222	2,2%	46	1,9%
Insuffisance cardiaque (2)	2 025	3,1%	3 060	0,7%	649	0,9%	386	1,2%	202	0,8%	52	0,5%	9	0,4%
Artériopathie (1)	3 390	5,3%	8 923	2,1%	1 713	2,4%	843	2,5%	616	2,5%	214	2,1%	40	1,7%
Accident vasculaire cérébral (1)	18 920	29,3%	1 609	0,4%	556	0,8%	305	0,9%	183	0,7%	55	0,6%	13	0,5%
Démence (2)	6 223	9,7%	1 245	0,3%	2 458	3,5%	1 559	4,7%	725	3,0%	133	1,3%	41	1,7%
BPCO (1)	7 062	11,0%	42 421	10,1%	8 307	11,9%	4 161	12,6%	2 811	11,5%	1 092	10,9%	243	10,3%
Connectivité (0)	937	1,5%	1 679	0,4%	733	1,0%	440	1,3%	228	0,9%	54	0,5%	11	0,5%
Ulcère peptique (0)	345	0,5%	2 015	0,5%	231	0,3%	107	0,3%	89	0,4%	28	0,3%	7	0,3%
Pathologie hépatique modérée (2)	1 413	2,2%	24 843	5,9%	2 821	4,0%	936	2,8%	1 166	4,8%	583	5,8%	136	5,7%
Pathologie hépatique sévère (3)	274	0,4%	4 886	1,2%	353	0,5%	153	0,5%	131	0,5%	57	0,6%	12	0,5%
Diabète sans complication (0)	7 166	11,1%	21 087	5,0%	5 147	7,4%	2 847	8,6%	1 685	6,9%	518	5,2%	97	4,1%
Diabète avec complication (0)	2 246	3,5%	953	0,2%	214	0,3%	116	0,4%	65	0,3%	27	0,3%	6	0,3%
Pathologie rénale (1)	1 311	2,0%	1 312	0,3%	335	0,5%	203	0,6%	94	0,4%	35	0,4%	3	0,1%
Pathologie maligne sauf peau (2)	5 387	8,4%	15 315	3,7%	3 710	5,3%	2 025	6,1%	1 254	5,1%	359	3,6%	72	3,0%
Pathologie métastatique (11)	911	1,4%	827	0,2%	285	0,4%	176	0,5%	88	0,4%	17	0,2%	4	0,2%
VIH (1)	302	0,5%	1 892	0,5%	442	0,6%	153	0,5%	185	0,8%	83	0,8%	21	0,9%
Comorbidités selon le score de Charlson cumulé														
0 (aucune pathologie)	17 010	26,4%	314 257	75,1%	47 577	68,0%	21 637	65,3%	16 852	68,9%	7 304	73,0%	1 784	75,4%
0 (pathologies de score 0)	1 863	2,9%	18 232	4,4%	4 449	6,4%	2 469	7,5%	1 428	5,8%	464	4,6%	88	3,7%
1	7 302	11,3%	40 746	9,7%	8 093	11,6%	4 032	12,2%	2 752	11,3%	1 073	10,7%	236	10,0%
>1	38 300	59,4%	45 448	10,9%	9 810	14,0%	4 983	15,0%	3 411	14,0%	1 158	11,6%	258	10,9%

* Patients ayant eu une 2^{de} délivrance dans les 60 jours suivant l'instauration. ** Augmentation du risque de décès à 1 an du à une ou plusieurs pathologies données

Tableau 9. Description des doses quotidiennes de Baclofène selon l'utilisation "neurologie" ou "hors neurologie" et selon la dose atteinte en fin de traitement

	Baclofène "neuro."		Baclofène "hors neuro." selon la dose en mg/j en fin de traitement									
			Toutes doses		< 30		30 à 75		75 à 180		≥ 180	
	Méd.	IQR	Méd.	IQR	Méd.	IQR	Méd.	IQR	Méd.	IQR	Méd.	IQR
Dose en début de traitement	24	16 - 39	29	17 - 45	18	12 - 25	38	29 - 50	60	36 - 90	61	36 - 143
Dose en fin de traitement	28	17 - 43	31	18 - 58	17	11 - 22	43	35 - 56	100	86 - 126	250	200 - 358
Dose max. sur l'ensemble du traitement	38	23 - 69	41	22 - 82	21	14 - 29	52	39 - 71	123	94 - 167	300	225 - 500

IQR : Intervalle interquartile

Deuxième partie. Persistance du traitement par Baclofène en vie réelle dans ses différentes utilisations, et de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM

La persistance d'un traitement est un indicateur particulièrement pertinent, reflétant l'intérêt du patient pour le traitement en intégrant les dimensions d'efficacité (un traitement perçu comme inefficace ne sera pas poursuivi) et de tolérance (un traitement mal toléré sera moins souvent poursuivi)ⁱ. Il s'apparente aux critères de jugement globaux ordinairement retenus dans les essais analysés « en intention de traiter » ou utilisés dans les essais pragmatiquesⁱⁱ.

La persistance du traitement (dans le cas présent, des délivrances) du Baclofène dans les utilisations « neurologique » et « hors neurologie » a été comparée avec celles des traitements AMM des problèmes d'alcool.

Méthodologie

Pour cette analyse de la persistance des traitements, ont été définis :

- **Exposition** : un patient est exposé à un traitement jusqu'à 60 jours après toute délivrance.
- **Interruption de traitement** : un traitement s'interrompt si le patient n'est plus exposé ou si durant l'exposition le patient a une hospitalisation, décède, a une délivrance d'un autre traitement de l'alcool.
- **Interruption de suivi** : le suivi s'interrompt si le patient change de régime d'assurance maladie, atteint 1 an de traitement continu ou la fin de l'étude (31/12/2015).
- **Nombre de délivrances** : Nombre de délivrances à des jours distincts comprenant la délivrance index et toutes celles de l'année suivant cette délivrance index, avec ou sans interruption de traitement. *Le calcul du nombre de délivrance a été réalisé chez les patients ayant le suivi suffisant (un an).*
- **Persistance du traitement**: avoir eu une délivrance entre 4 et 6 mois (**persistance à 6 mois**) ou entre 10 mois et 1 an (**persistance à 1 an**) après le début du traitement. Pour les patients ayant une **interruption** de traitement avant 6 mois ou 1 an, et pour ceux n'en ayant pas, on a utilisé les termes de **persistance du traitement avec interruption** ou **sans interruption**. *Le calcul de la persistance a été réalisé chez les patients ayant le suivi suffisant (6 mois ou 1 an).*

ⁱ Osterberg & Blaschke, N Engl J Med-2005 ; Ho et al, Circulation-2009 ; Schneeweiss et al, Clin Pharmacol Ther-2011

ⁱⁱ Schwartz Lellouch, Journal of Chronic diseases -1967

- **Hospitalisation ou décès** : avoir eu une hospitalisation non programméeⁱ ou être décédé dans les **30 jours suivant le début du traitement**, ou dans **l'année suivant le début du traitement**. Une hospitalisation suivie d'un décès dans les 30 jours a été considérée comme un décès à la date de l'hospitalisation.

Persistance des traitements instaurés

La persistance des traitements instaurés est présentée dans les tableaux 10 et 11. Dans l'utilisation « hors neurologie », 55% des patients n'ont eu qu'une délivrance de Baclofène : cette proportion d'arrêts immédiats est plus élevée que dans l'utilisation « neurologique » (38%), mais aussi que pour les traitements AMM des problèmes d'alcool (48%). Parmi les arrêts immédiats, les décès dans les 30 jours après la première délivrance représentent 0,51% (897 / 175 480 ; taux brut) des patients pour le Baclofène « hors neurologie » contre 0,18% (677 / 367 631 ; taux brut) des patients débutant un traitement AMM des problèmes d'alcool, alors qu'une hospitalisation dans les 30 jours suivant la première délivrance était enregistrée chez 3,7% des patients pour le Baclofène « hors neurologie » contre 5,1% des patients débutant un traitement AMM des problèmes d'alcool.

A six mois, les taux de persistance sans et avec interruption ont été respectivement de 10% et 19% pour le Baclofène « hors neurologie », 22% et 43% des patients dans l'utilisation « neurologique », et 9% et 19% pour les traitements AMM des problèmes d'alcool (9% et 21% pour l'Acamprosate, 9% et 18% pour la Naltrexone, 10% et 19% pour le Nalméfène). A un an, les taux de persistance sans et avec interruption ont été respectivement de 4% et 13% pour le Baclofène « hors neurologie », de 11% et 35% dans l'utilisation « neurologique », et de 2% et 11% pour les traitements AMM des problèmes d'alcool (à noter que pour ces derniers, selon la molécule, la durée de traitement préconisée n'est pas nécessairement 1 an).

Au total, plus de la moitié des patients débutant le Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » n'ont pas eu de seconde délivrance. Les taux de persistance à 6 mois pour cette utilisation, avec ou sans interruption, sont environ deux fois plus faibles que dans l'utilisation neurologique et se retrouvent à un niveau similaire aux taux enregistrés avec les autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

ⁱ Hospitalisation d'au moins une nuit, ou hospitalisation dont la sortie n'était pas le domicile, ou hospitalisation dont l'entrée n'était pas le domicile sauf si le patient passait auparavant par les urgences, non en lien avec la grossesse.

Tableau 10. Caractéristiques de la persistance des patients jusqu'à 1 an après l'instauration du Baclofène, selon l'utilisation du traitement

	Neurologie		Hors neurologie	
	N	%	N	%
Effectifs patients incidents 2009-2014	55 824		175 480	
Nombre de délivrances durant l'année suivant l'instauration, avec ou sans interrupt. de trait.				
1 délivrance	21 386	38,3%	95 572	54,5%
2 délivrances	7 399	13,3%	25 469	14,5%
3 délivrances	4 442	8,0%	12 630	7,2%
4 à 6 délivrances	7 319	13,1%	17 369	9,9%
plus de 6 délivrances	15 278	27,4%	24 440	13,9%
Durée en jours entre la 1^{ère} et la 2^{nde} délivrance*	30	(21-46)	30	(21-55)
Patients sous traitement à 6 mois				
Avec ou sans interruption de traitement	23 701	42,5%	34 127	19,4%
Sans interruption de traitement	12 389	22,2%	17 354	9,9%
Patients sous traitement à 1 an				
Avec ou sans interruption de traitement	19 469	34,9%	23 004	13,1%
Sans interruption de traitement	6 368	11,4%	6 686	3,8%
Décès après l'instauration du Baclofène				
Dans les 30 jours	1 118	2,0%	897	0,51%
Dans l'année, sous expo. et sans interrupt. du trait.	2 535	4,5%	2 067	1,2%
Dans l'année	6 014	10,8%	5 120	2,9%
Hospitalisation après l'instauration du Baclofène				
Dans les 30 jours	4 465	8,0%	6 503	3,7%
Dans l'année, sous expo. et sans interrupt. du trait.	12 412	22,2%	15 839	9,0%
Dans l'année	20 688	37,1%	37 968	21,6%

* Parmi les patients ayant au moins 2 délivrances

Tableau 11. Caractéristiques de la persistance des patients jusqu'à 1 an après l'instauration du traitement, Baclofène "hors neurologie" ou traitements AMM des problèmes d'alcool

	Baclofène		Traitements AMM des problèmes d'alcool											
	"hors neuro."		Tous trait.		Acamprosate		Naltrexone		Nalmefene		Disulfiram		Multiple	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents 2009-2014	175 480		367 631		239 039		84 061		4 754		22 714		17 063	
Nombre de délivrances durant l'année suivant l'instauration														
1 délivrance	95 572	54,5%	177 423	48,3%	109 989	46,0%	42 288	50,3%	2 433	51,2%	13 191	58,1%	9 522	55,8%
2 délivrances	25 469	14,5%	63 067	17,2%	42 223	17,7%	13 571	16,1%	747	15,7%	3 654	16,1%	2 872	16,8%
3 délivrances	12 630	7,2%	36 151	9,8%	24 023	10,0%	8 310	9,9%	392	8,2%	1 872	8,2%	1 554	9,1%
4 à 6 délivrances	17 369	9,9%	47 810	13,0%	32 769	13,7%	10 380	12,3%	567	11,9%	2 261	10,0%	1 833	10,7%
plus de 6 délivrances	24 440	13,9%	43 180	11,7%	30 035	12,6%	9 512	11,3%	615	12,9%	1 736	7,6%	1 282	7,5%
Durée en jours entre la 1^{ère} et la 2^{nde} délivrance* (Médiane, IQR)	30	(21-55)	30	(23-48)	31	(22-49)	29	(24-44)	29	(20-47)	33	(23-51)	29	(22-38)
Patients sous traitement à 6 mois														
Avec ou sans interruption de traitement	34 127	19,4%	70 705	19,2%	49 092	20,5%	15 190	18,1%	907	19,1%	3 176	14,0%	2 340	13,7%
Sans interruption de traitement	17 354	9,9%	32 221	8,8%	21 927	9,2%	7 738	9,2%	482	10,1%	1 296	5,7%	778	4,6%
Patients sous traitement à 1 an														
Avec ou sans interruption de traitement	23 004	13,1%	41 090	11,2%	28 926	12,1%	8 635	10,3%	537	11,3%	1 875	8,3%	1 117	6,5%
Sans interruption de traitement	6 686	3,8%	8 811	2,4%	5 920	2,5%	2 310	2,7%	160	3,4%	275	1,2%	146	0,9%
Décès après l'instauration du Baclofène														
Dans les 30 jours	897	0,51%	677	0,18%	481	0,20%	126	0,15%	10	0,21%	35	0,15%	25	0,15%
Dans l'année, sous expo. et sans interrupt. du trait.	2 067	1,2%	1 565	0,43%	1 109	0,46%	305	0,36%	22	0,46%	86	0,38%	43	0,25%
Dans l'année	5 120	2,9%	6 364	1,7%	4 526	1,9%	1 213	1,4%	64	1,3%	347	1,5%	214	1,3%
Hospitalisation après l'instauration du Baclofène														
Dans les 30 jours	6 503	3,7%	18 865	5,1%	13 402	5,6%	3 404	4,0%	184	3,9%	1 020	4,5%	855	5,0%
Dans l'année, sous expo. et sans interrupt. du trait.	15 839	9,0%	40 994	11,2%	29 212	12,2%	7 670	9,1%	427	9,0%	2 147	9,5%	1 538	9,0%
Dans l'année	37 968	21,6%	100 496	27,3%	68 543	28,7%	20 388	24,3%	1 152	24,2%	5 753	25,3%	4 660	27,3%

* Parmi les patients ayant au moins 2 délivrances consécutives

Troisième partie. Sécurité du Baclofène en comparaison avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM

La sécurité du Baclofène dans les utilisations « hors neurologie » a été évaluée et comparée avec celles des principaux autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM (Acamprosate, Naltrexone et Nalméfène). Pour évaluer l'effet des doses reçues de Baclofène, qui peuvent être très variables d'un patient à l'autre, l'étude a été restreinte aux patients « persistants » ayant au moins deux délivrances du traitement (Baclofène ou autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM). Il est à noter que l'Acamprosate, la Naltrexone et le Nalméfène sont indiqués à dose fixe.

Pour cette étude, la population a été restreinte aux patients de moins de 70 ans, sans comorbidité majeure (laissant supposer un évènement pathologique sévère dans l'année), et excluant les patients dont le traitement n'a pas été prescrit par un médecin généraliste, un médecin salarié (hôpital, centre de santé, etc.) ou un psychiatre.

Les causes d'hospitalisation et de décès enregistrés à partir de la deuxième délivrance pour les utilisations de Baclofène « hors neurologie » ont été étudiées de manière comparative avec celles associées aux principaux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Méthodologie

1. Ont été identifiés les patients débutant un traitement par Baclofène, Acamprosate Naltrexone ou Nalméfène, qui devaient :

- 1) Avoir les critères précédemment listés (voir Première partie, Méthodologie, 1. et 3.).
- 2) Etre âgés de plus de 18 ans et de moins de 70 ans.
- 3) Recevoir leur traitement dans une utilisation « hors neurologie » (Baclofène et autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM) (voir Première partie, Méthodologie, 2.).
- 4) Ne pas avoir consommé d'opiacé (voir Première partie, Méthodologie, 4.).
- 5) Ne pas avoir d'antécédent de pathologie grave liée à l'alcool (voir Première partie, Méthodologie, 4.).
- 6) Avoir un score de Charlson inférieur ou égal à 1 (voir Première partie, Méthodologie, 4.).
- 7) Avoir comme prescripteur instaurant le traitement un médecin généraliste, un médecin salarié ou un psychiatre.
- 8) Avoir une deuxième délivrance sans interruption de traitement.

Une analyse de sensibilité a porté sur le sous-ensemble de patients qui devaient :

- 9) Avoir un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool (voir Première partie, Méthodologie, 4.).

2. Les patients ont été suivis à partir de la 2nde délivrance et jusqu'à la survenue du 1^{er} critère parmi les suivants :

- Une hospitalisation ou un décès (événement).
- La fin du suivi (absence d'évènement) : changement de régime d'assurance maladie, changement de traitement des problèmes d'alcool, fin de l'étude (31/12/2015, ou 31/12/2014 pour l'étude des causes de décès) ou l'interruption du traitement.

3. Les événements étudiés, hospitalisations et décès, ont été les suivants :

- Une hospitalisation non programméeⁱ pour tous motifs ou un décès de toutes causes.
- Une hospitalisation non programmée (sans décès dans les 30 jours suivants) pour tous motifs, selon le motif principal (DP) par grandes classes de maladies (reprenant les grandes classes de la CIM10), et selon les motifs principaux les plus fréquents (au moins 100 hospitalisations).
- Un décès, ou une hospitalisation suivie d'un décès dans les 30 jours suivants, de toutes causes, et pour les décès survenus avant le 31/12/2014 pour lesquels les causes étaient disponibles : par suicideⁱⁱ, selon la cause initiale par grandes classes de maladies (reprenant les grandes classes de la CIM10) et selon les causes initiales les plus fréquentes (au moins 10 décès) (la procédure d'appariement des données du SNIIRAM à celle du CépiDc est décrite dans l'Annexe 4).

4. Les risques d'hospitalisations et de décès ont été mesurés en utilisant les indicateurs suivants :

- La fréquence des hospitalisations et des décès.
- L'incidence (pour 1000 personnes-années) standardisée sur la structure de genre et d'âge en classe décennale de l'ensemble de la cohorte.
- Le risque relatif (*Hazard Ratio*, HR) de survenue d'un événement chez les patients traités par Baclofène « hors neurologie » par rapport aux patients traités par Acamprosate, Naltrexone ou Nalméfène, calculé à partir d'un modèle de Cox ajusté sur les cofacteursⁱⁱⁱ suivants définis à l'instauration du traitement : l'âge, le genre, l'indice de défavorisation sociale, la spécialité du

ⁱ Voir la définition dans la Deuxième partie (Méthodologie).

ⁱⁱ Le suicide correspond aux codes CIM10 X60 à X84.

ⁱⁱⁱ Pour plus de détails sur la définition des cofacteurs, voir Première partie, Méthodologie, 4.

médecin ayant instauré le traitement, les traitements psychiatriques (anxiolytiques, psycholeptiques, hypnotiques et antidépresseurs), un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool, un antécédent de pathologies (score de Charlson : aucune pathologie, pathologies de score 0 ou 1) et l'année d'inclusion dans l'étude.

Sélection et comparaison des caractéristiques des patients « persistants »

La sélection des patients est présentée dans le tableau 14 de l'Annexe 5, les caractéristiques de la population dans le tableau 15 de l'Annexe 5, et celles de la sous-population remplissant le critère 9 (avoir un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool) dans le tableau 16 de l'Annexe 5. Les patients « persistants » dans le Baclofène « hors neurologie » sélectionnés pour l'étude sont au nombre de 47 614 (sur 213 315 chez qui le traitement a été instauré), ceux persistants dans une des principales molécules autorisées des problèmes d'alcool sont au nombre de 117 720 (sur 390 113 chez qui le traitement a été instauré ; 80 235 sous Acamprostate, 29 990 sous Naltrexone et 7 495 sous Nalméfène).

Les patients persistants dans le Baclofène « hors neurologie », classés selon la dose atteinte en fin de traitement diffèrent entre eux pour plusieurs caractéristiques et se rapprochent, avec l'augmentation de la dose, des patients traités pour un problème d'alcool par les principales molécules autorisées : l'âge à l'instauration diminue respectivement de 50 à 44 ans pour les patients traités par Baclofène « hors neurologie » atteignant 30 et 180 mg/j *vs* 47 ans pour ceux traités par une des principales molécules ayant l'AMM, la proportion des femmes diminue également (49% à 36% *vs* 31% chez les patients traités par une molécule ayant l'AMM), la proportion des patients sous anxiolytiques augmente (38% à 50% *vs* 72% chez les patients traités par une des principales molécules ayant l'AMM), comme celle des patients ayant un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool (8% à 20% *vs* 24% chez les patients traités par une des principales molécules ayant l'AMM). On observe une évolution inverse de la proportion des instaurations par des médecins généralistes (77% à 56% *vs* 66% chez les patients traités par une molécule ayant l'AMM), de la proportion de patients habitant dans les communes les plus favorisées (15% à 25% *vs* 14% chez les patients traités par une des principales molécules ayant l'AMM), comme de la proportion d'instaurations par des psychiatres (5% à 16% *vs* 8% chez les patients traités par une des principales molécules ayant l'AMM). En raison de la sélection stricte faite sur les antécédents pathologiques, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ou par une des principales molécules ayant l'AMM présentent dans l'ensemble peu de différences quant à leurs comorbidités. Dans cette population

sélectionnée, ayant eu au moins deux délivrances consécutives des traitements, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » sont légèrement plus persistants dans leur traitement que ceux traités par une molécule ayant l'AMM : moins de patients interrompent leur traitement après la deuxième délivrance (39% vs 42%) et plus de patients sont encore sous traitement à 6 mois (22% vs 17%).

Par rapport à la population sélectionnée faisant l'objet de l'étude de sécurité, les patients ayant eu un antécédent d'hospitalisation pour un problème d'alcool étaient moins souvent de sexe féminin (respectivement 33% vs 44% chez les patients traités par Baclofène « hors neurologie » et 30% vs 31% chez les patients traités par une des principales molécules autorisées), plus défavorisés (18% vs 13% et 19% vs 14% pour la CMUc), plus souvent sous anxiolytiques (69% vs 45% et 79% vs 72%), avaient plus souvent leur traitement instauré par un médecin salarié (33% vs 20% et 47% vs 26%) et étaient légèrement plus persistants dans leur traitement (traitement interrompu dès la deuxième délivrance : 30% vs 39% et 40% vs 42% respectivement pour le Baclofène « hors neurologie » et pour les principaux traitements des problèmes d'alcool avec AMM ; patients encore sous traitement à 6 mois : 26% vs 22% et 19% vs 17% respectivement pour le Baclofène « hors neurologie » et pour les principaux traitements des problèmes d'alcool avec AMM).

Pour les différentes caractéristiques évaluées, les patients ayant eu un antécédent d'hospitalisation pour un problème d'alcool et persistants dans un traitement par Baclofène « hors neurologie » ou un traitement des problèmes d'alcool avec AMM étaient assez similaires, à l'exception une fois encore du médecin ayant instauré le traitement (moins souvent un médecin salarié pour le Baclofène « hors neurologie » que pour un traitement des problèmes d'alcool avec AMM, 33% vs 47%).

Risques et causes d'hospitalisation et de décès

Les risques et causes d'hospitalisation et de décès des patients traités par Baclofène « hors neurologie » classés selon la dose quotidienne durant le traitement et comparés à ceux des patients traités pour un problème d'alcool par une molécule autorisée sont présentés dans les tableaux 12 et 13 (ensemble des traitements confondus vs Baclofène, pour les principales causes d'hospitalisation et de décès), et dans l'Annexe 5 pour les tableaux suivants : tableaux 17 et 18 (ensemble des traitements confondus vs Baclofène, pour toutes les causes d'hospitalisation et de décès), tableau 19 (traitement par traitement vs Baclofène, pour toutes les causes d'hospitalisation et de décès), tableau 20 pour la sous-population remplissant le critère 9 (avoir un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool) (ensemble des traitements confondus vs Baclofène, pour toutes les causes

d'hospitalisation et de décès) et dans le tableau 21 pour les risques d'hospitalisation et de décès associés aux covariables de la population.

Les patients hospitalisés ou décédés sous traitement dans l'année suivant l'instauration de celui-ci sont au nombre de 16 782 (10,2% de la population), le risque associé étant supérieur pour les patients traités par Baclofène « hors neurologie », toutes doses confondues, par rapport aux patients traités par une des principales molécules autorisées des problèmes d'alcool : HR = 1,13 (IC95% = 1,09 - 1,17), le risque augmentant globalement avec la dose, d'un HR de 1,08 (IC95% = 1,03 - 1,14) pour une dose inférieure à 30 mg/j, à un HR de 1,48 (IC95% = 1,31 - 1,67) pour une dose supérieure à 180 mg/j.

Risques et causes d'hospitalisation

Le risque d'hospitalisation (N = 16 226, pour l'ensemble de la cohorte) des patients traités par Baclofène « hors neurologie » est faiblement augmenté par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM aux doses inférieures à 180 mg/j : de 9% aux doses inférieures à 30 mg/j, de 12% aux doses entre 30 et 75 mg/j et de 15% entre 75 et 180 mg/j. En revanche, à des doses supérieures à 180 mg/j, l'augmentation du risque d'hospitalisation est plus forte, atteignant 46%.

Les causes d'hospitalisation des patients traités par Baclofène « hors neurologie » qui apparaissent liées à la dose, et probablement liées au Baclofène lui-même, concernent :

- les « lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes » (code CIM10 : S-T ; 17% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque quelle que soit la dose de Baclofène n'est pas augmenté de manière significative (HR = 1,08 et IC95% = 0,99 - 1,18), mais qui augmente entre 75 et 180 mg/j (HR = 1,18 et IC95% = 1,00 - 1,39), et surtout au-delà de 180 mg/j (HR = 2,14 et IC95% = 1,68 - 2,72), notamment en raison d'hospitalisations pour « intoxication par antiépileptiques, sédatifs, hypnotiques et antiparkinsoniens (code CIM10 : T42 ; HR = 2,28 et IC95% = 1,51 - 3,45) et pour « intoxication par diurétiques et médicaments et substances biologiques, autres et sans précision » (code CIM10 : T50 ; HR = 8,46 et IC95% = 4,11 - 17,4) ;

- les « maladies du système nerveux » (code CIM10 : G ; 4% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque est multiplié par 2,54 (IC95% = 2,13 - 3,03) quelle que soit la dose de Baclofène, et par 3,31 (IC95% = 1,96 - 5,61) au-delà de 180 mg/j, notamment en raison d'hospitalisations pour épilepsie (code CIM10 : G40 ; HR = 4,42 et IC95% = 2,22 - 8,82).

- les « maladies infectieuses et parasitaires » (code CIM10 : A-B ; 0,5% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque est multiplié par 2,06 (IC95% = 1,27 - 3,33) quelle que soit la dose de Baclofène, et particulièrement élevé aux doses supérieures à 180 mg/j (HR = 5,91 et IC95% = 2,06 - 17,0).

Les autres causes d'hospitalisation significativement augmentées, dont certaines pourraient être liées à des utilisations hors RTU, concernent :

- les « maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif » (code CIM10 : M ; 8% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque quelle que soit la dose de Baclofène est multiplié par 1,80 (IC95% = 1,60 - 2,04), et plus spécifiquement les « dorsalgies » (code CIM10 : M54) dont le risque est nettement plus élevé pour toutes les classes de doses (HR = 3,73 et IC95% = 2,44 - 5,71) ;

- les « symptômes, signes et résultats anormaux d'examens » (code CIM10 : R ; 6% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque est multiplié par 1,76 (IC95% = 1,53 - 2,02) quelle que soit la dose de Baclofène, et plus spécifiquement les « douleurs non classées ailleurs » (code CIM10 : R52) dont le risque est beaucoup plus élevé pour toutes les classes de doses (HR = 24,1 et IC95% = 12,3 - 47,0) et particulièrement élevé aux doses inférieures à 30 mg/j (HR = 35,6 et IC95% = 17,8 - 71,0) ;

- les « maladies de l'appareil génito-urinaire » (code CIM10 : N ; 2% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque est multiplié par 1,49 (IC95% = 1,18 - 1,89) quelle que soit la dose de Baclofène et les « maladies de l'appareil respiratoire » (code CIM10 : J ; 3% des hospitalisations de la cohorte) dont le risque est multiplié par 1,40 (IC95% = 1,13 - 1,74) quelle que soit la dose de Baclofène.

Risques et causes de décès

Le risque de décès pour toutes causes des patients traités par Baclofène « hors neurologie » quelle que soit la dose est plus élevé que celui des patients traités par une molécule autorisée (HR = 1,31 et IC95% = 1,08 - 1,60). Ce risque augmente avec la dose : HR = 1,00 (IC95% = 0,74 - 1,36) pour une dose inférieure à 30 mg/j, HR = 1,41 (IC95% = 1,09 - 1,84) pour une dose comprise entre 30 et 75 mg/j, HR = 1,50 (IC95% = 1,06 - 2,14) pour une dose comprise entre 75 et 180 mg/j, et HR = 2,27 (IC95% = 1,27 - 4,07) pour une dose supérieure à 180 mg/j.

Malgré des effectifs de décès par causes spécifiques souvent faibles (en partie en raison de l'indisponibilité des causes de décès de 2015), l'analyse du risque de décès par cause montre :

- un risque augmenté de décès des patients traités par Baclofène « hors neurologie » par « auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques » (code CIM10 : X70 ; toutes classes de doses confondues : HR = 2,49 et IC95% = 1,04 - 5,98 ; N = 10), le risque augmentant avec la dose. En revanche, le risque de suicide en général (tous moyens) n'est pas augmenté de manière significative chez les patients traités par Baclofène « hors neurologie » par rapport aux patients traités par des molécules avec AMM, même si une tendance ténue à l'accroissement du risque avec la dose est constatée (des résultats également observés en excluant les sujets résidant en Ile-de-France, une région dans laquelle les informations sur les causes de décès par suicide sont moins fiables) ;

- un risque de décès par maladies de l'appareil circulatoire (code CIM10 : I) et particulièrement par infarctus du myocarde (code CIM10 : I21) doublé bien que de manière non significative chez les patients traités par Baclofène par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM (HR = 2,16 et IC95% = 0,69 - 6,79 ; N = 6) ; l'augmentation étant significative dans le groupe de doses comprises entre 30 et 75 mg/j (HR = 3,71 et IC95% = 1,04 - 13,2 ; N = 4) ;

- un risque de décès par « symptômes, signes et résultats anormaux d'examen » (code CIM10 : R) et particulièrement par « autres causes de mortalité mal définies et non précisées » (c'est-à-dire les « morts inexplicables », code CIM10 : R99) significativement augmenté chez les patients traités par Baclofène par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM aux doses comprises entre 30 et 75 mg/j (HR = 2,94 et IC95% = 1,41 - 6,11 ; N = 12), et particulièrement augmenté aux doses supérieures à 180 mg/j (HR = 4,90 et IC95% = 1,13 - 21,3 ; N = 2).

Analyses complémentaires

Les résultats observés en termes de risques d'hospitalisation et de décès sont proches quand on utilise l'Acamprosate, la Naltrexone ou le Nalméfène comme traitement de référence (tableau 19 de l'Annexe 5). L'augmentation du risque d'hospitalisation et de décès des patients traités par Baclofène, notamment avec des doses élevées, est particulièrement marquée quand le traitement de référence est la Naltrexone ou le Nalméfène.

Dans la population encore plus restreinte de patients ayant eu un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool (tableau 20 de l'Annexe 5), les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ont, par rapport à ceux ayant un traitement des problèmes d'alcool avec AMM : des risques d'hospitalisation pour tous motifs significativement plus élevés pour toutes les classes de

doses supérieures à 30 mg/j ; et des risques de décès pour tous motifs significativement plus élevés uniquement pour les doses supérieures à 180 mg/j.

L'utilisation du Baclofène est associée à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM. Alors qu'à des doses inférieures à 180 mg/j, les risques d'hospitalisation et de décès apparaissent diffus, touchant plusieurs appareils, à des doses fortes supérieures à 180 mg/j, les risques, notamment de décès, sont particulièrement élevés et concernent principalement les intoxications, l'épilepsie, et les morts inexplicables.

Tableau 12. Nombre, incidence standardisée et risque d'hospitalisation selon le traitement et la dose de Baclofène au cours du temps, parmi les patients *persistants*

	Trait. alcool		Baclofène "hors neurologie" (doses dépendant du temps)																								
	AMM (réf.)		Toutes doses					< 30 mg/j					30-75 mg/j					75-180 mg/j					≥ 180 mg/j				
	N	Inc.	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p
Hospitalisation ou Décès tous motifs	11 918	331	4 864	299	1,13	(1,09 - 1,17)	***	1 797	279	1,08	(1,03 - 1,14)	*	1 876	308	1,13	(1,07 - 1,19)	***	923	312	1,16	(1,08 - 1,24)	***	268	385	1,48	(1,31 - 1,67)	***
Hospitalisation tous motifs	11 533	321	4 693	288	1,13	(1,09 - 1,17)	***	1 747	272	1,09	(1,03 - 1,15)	*	1 803	295	1,12	(1,06 - 1,18)	***	887	299	1,15	(1,07 - 1,23)	**	256	367	1,46	(1,28 - 1,65)	***
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires	46	1,3	37	2,3	2,06	(1,27 - 3,33)	*	15	2,4	2,03	(1,08 - 3,81)	*	13	2,1	1,91	(0,99 - 3,64)		5	1,5	1,63	(0,63 - 4,21)		4	6,9	5,91	(2,06 - 17,0)	**
C,D0-D4 Tumeurs	406	11	168	10	0,97	(0,80 - 1,18)		75	11	0,98	(0,76 - 1,28)		61	9,9	0,94	(0,71 - 1,25)		26	9	0,97	(0,65 - 1,46)		6	9,8	1,03	(0,46 - 2,32)	
F Troubles mentaux et du comportement	2 893	81	729	46	0,79	(0,73 - 0,86)	***	186	32	0,58	(0,50 - 0,67)	***	325	54	0,88	(0,78 - 0,99)	*	162	53	0,86	(0,74 - 1,02)		56	79	1,30	(0,99 - 1,70)	
F10 Troubles mentaux et du comport. liés à l'utilisation d'alcool	2 289	64	524	34	0,74	(0,67 - 0,82)	***	130	24	0,53	(0,44 - 0,63)	***	236	40	0,83	(0,72 - 0,95)	*	121	40	0,85	(0,70 - 1,02)		37	54	1,13	(0,82 - 1,57)	
G Maladies du système nerveux	337	9,3	295	18	2,54	(2,13 - 3,03)	***	126	21	2,65	(2,12 - 3,31)	***	111	18	2,54	(2,02 - 3,18)	***	43	15	2,15	(1,54 - 2,98)	***	15	23	3,31	(1,96 - 5,61)	***
G40 Épilepsie	159	4,4	40	2,5	0,91	(0,63 - 1,32)		10	1,9	0,67	(0,35 - 1,29)		15	2,5	0,84	(0,49 - 1,46)		6	2,1	0,66	(0,29 - 1,51)		9	12	4,42	(2,22 - 8,82)	***
G55 Compression des racines et des plexus nerveux (...)	46	1,3	68	4,4	3,45	(2,27 - 5,25)	***	33	6,1	3,68	(2,25 - 6,04)	***	23	3,8	3,24	(1,91 - 5,52)	***	10	3,2	3,38	(1,65 - 6,92)	**	2	3,7	3,04	(0,72 - 12,8)	
I Maladies de l'appareil circulatoire	635	17	250	16	1,02	(0,87 - 1,19)		83	13	0,81	(0,64 - 1,02)		112	18	1,19	(0,97 - 1,47)		50	19	1,24	(0,92 - 1,67)		5	9	0,57	(0,24 - 1,39)	
J Maladies de l'appareil respiratoire	293	8,1	156	9,7	1,40	(1,13 - 1,74)	*	48	7,6	1,09	(0,79 - 1,50)		66	11	1,54	(1,16 - 2,04)	*	35	13	1,75	(1,21 - 2,51)	*	7	11	1,50	(0,71 - 3,21)	
K Maladies de l'appareil digestif	821	23	334	21	1,05	(0,92 - 1,21)		137	22	1,08	(0,89 - 1,30)		124	20	1,03	(0,84 - 1,25)		64	21	1,14	(0,88 - 1,48)		9	12	0,71	(0,37 - 1,37)	
M Maladies du syst. ostéo-articulaire, des muscles (...)	722	20	573	34	1,80	(1,60 - 2,04)	***	303	46	2,24	(1,94 - 2,60)	***	182	29	1,56	(1,32 - 1,85)	***	68	24	1,28	(0,99 - 1,65)		20	30	1,65	(1,05 - 2,59)	*
M54 Dorsalgies	42	1,2	70	4,1	3,73	(2,44 - 5,71)	***	41	6,2	4,97	(3,08 - 8,03)	***	21	3,4	3,13	(1,80 - 5,43)	**	7	2,4	2,38	(1,04 - 5,44)	*	1	0,8	1,49	(0,20 - 11,0)	
N Maladies de l'appareil génito-urinaire	193	5,6	142	7,9	1,49	(1,18 - 1,89)	**	58	7,3	1,41	(1,03 - 1,92)	*	54	8,3	1,55	(1,13 - 2,12)	*	22	7,9	1,40	(0,89 - 2,21)		8	10	2,31	(1,13 - 4,74)	*
R Symptômes, signes et résultats anormaux (...)	632	18	403	24	1,76	(1,53 - 2,02)	***	176	27	1,94	(1,62 - 2,32)	***	138	22	1,58	(1,30 - 1,91)	***	74	24	1,81	(1,41 - 2,32)	***	15	21	1,61	(0,96 - 2,70)	
R52 Douleur, non classée ailleurs	10	0,28	116	6,7	24,1	(12,3 - 47,0)	***	76	11	35,6	(17,8 - 71,0)	***	29	4,5	17,9	(8,57 - 37,5)	***	9	2,8	12,1	(4,81 - 30,3)	***	2	2,1	12,6	(2,72 - 58,2)	
S-T Lésions trauma., empoisonnements (...)	2 061	58	755	46	1,08	(0,99 - 1,18)		219	35	0,88	(0,76 - 1,02)		299	49	1,08	(0,96 - 1,23)		167	54	1,18	(1,00 - 1,39)	*	70	95	2,14	(1,68 - 2,72)	***
T42 Intox. par anti-épilep., sédatifs, hypno. et anti-parkinsoniens	670	19	245	14	1,13	(0,97 - 1,33)		62	10	0,85	(0,65 - 1,11)		90	14	1,04	(0,83 - 1,30)		69	20	1,51	(1,17 - 1,95)	*	24	30	2,28	(1,51 - 3,45)	**
T50 Intoxication par diurétiques et médicaments et (...)	78	2,2	36	2,3	1,84	(1,20 - 2,84)	*	10	1,5	1,65	(0,83 - 3,28)		12	2,1	1,51	(0,80 - 2,84)		5	1,6	1,12	(0,45 - 2,83)		9	13	8,46	(4,11 - 17,4)	***

Réf. pour le calcul des HR : trait. des prob. d'alcool avec AMM. Incidence standardisée sur la structure d'âge décennale et de genre de la cohorte, exprimée en nb. évnt. pour 1000 p-a. Les HR significatifs et associés à plus de 2 évènements pour un traitement donné sont signalés en gras. p-value : *** <0,0001 ; ** <0,001 ; * <0,05.

Tableau 13. Nombre, incidence standardisée et risque de décès selon le traitement et la dose de Baclofène au cours du temps, parmi les patients *persistants* (Décès tous motifs 2009-2015, par motif 2009-2014)

	Trait.		Baclofène "hors neurologie" (doses dépendant du temps)																								
	alcool		Toutes doses					< 30 mg/j					30-75 mg/j					75-180 mg/j					≥ 180 mg/j				
	N	Inc.	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p
Décès tous motifs	385	11	171	10,8	1,31	(1,08 - 1,60)	*	50	7,5	1,00	(0,74 - 1,36)		73	12	1,41	(1,09 - 1,84)	*	36	12	1,50	(1,06 - 2,14)	*	12	18	2,27	(1,27 - 4,07)	*
Suicide	97	3,0	27	2,2	1,04	(0,65 - 1,65)		9	1,8	0,99	(0,48 - 2,01)		10	2,1	0,96	(0,49 - 1,88)		6	2,3	1,14	(0,49 - 2,68)		2	4,8	1,65	(0,40 - 6,82)	
C,D0-D4 Tumeurs	19	0,62	10	0,75	1,41	(0,60 - 3,31)		5	0,85	1,62	(0,56 - 4,67)		5	0,99	1,82	(0,64 - 5,21)		0					0				
F Troubles mentaux et du comportement	26	0,84	14	1,24	2,03	(0,98 - 4,19)		5	1,25	1,86	(0,67 - 5,17)		5	1,13	1,79	(0,65 - 4,92)		4	2,0	3,41	(1,12 - 10,4)	*	0				
<i>F10 Troubles mentaux et du comport. liés à l'utilisation d'alcool</i>	23	0,74	8	0,72	1,26	(0,52 - 3,04)		2	0,52	0,78	(0,17 - 3,51)		3	0,68	1,17	(0,33 - 4,10)		3	1,5	2,90	(0,82 - 10,3)		0				
G Maladies du système nerveux	7	0,23	9	0,62	2,69	(0,90 - 8,06)		3	0,44	2,01	(0,47 - 8,62)		6	1,12	4,71	(1,44 - 15,4)	*	0					0				
I Maladies de l'appareil circulatoire	36	1,1	13	0,99	1,01	(0,50 - 2,04)		4	0,56	0,76	(0,26 - 2,23)		4	0,91	0,82	(0,28 - 2,39)		3	1,6	1,37	(0,40 - 4,64)		2	3,6	4,27	(0,99 - 18,5)	
<i>I21 Infarctus aigu du myocarde</i>	10	0,31	6	0,49	2,16	(0,69 - 6,79)		1	0,15	0,86	(0,10 - 7,25)		4	0,91	3,71	(1,04 - 13,2)	*	1	0,46	2,15	(0,25 - 18,4)		0				
J Maladies de l'appareil respiratoire	13	0,43	3	0,21	0,54	(0,14 - 2,09)		2	0,27	0,74	(0,15 - 3,62)		1	0,20	0,49	(0,06 - 4,00)		0					0				
K Maladies de l'appareil digestif	20	0,65	7	0,53	0,86	(0,34 - 2,18)		3	0,53	0,83	(0,23 - 2,97)		3	0,62	0,96	(0,27 - 3,40)		1	0,36	0,85	(0,11 - 6,58)		0				
R Symptômes, signes et résultats anormaux (...)	48	1,5	26	2,1	1,67	(0,98 - 2,84)		4	0,67	0,69	(0,24 - 1,96)		15	3,3	2,38	(1,28 - 4,45)	*	4	2,0	1,39	(0,49 - 4,00)		3	4,0	4,85	(1,46 - 16,1)	*
<i>R99 Autres causes de mortalité mal définies et non précisées</i>	28	0,89	19	1,6	1,90	(1,00 - 3,64)		2	0,40	0,55	(0,13 - 2,40)		12	2,6	2,94	(1,41 - 6,11)	*	3	1,4	1,57	(0,46 - 5,37)		2	2,9	4,90	(1,13 - 21,3)	
V-W-X-Y Causes externes de morbidité et de mortalité	156	4,9	46	3,7	1,06	(0,74 - 1,52)		12	2,3	0,78	(0,43 - 1,44)		18	3,7	1,04	(0,63 - 1,73)		14	5,8	1,60	(0,90 - 2,83)		2	4,8	0,99	(0,24 - 4,02)	
<i>X64 Auto-intoxication par des médicaments et substances bio. (...)</i>	16	0,52	10	0,81	2,49	(1,04 - 5,98)	*	1	0,13	0,85	(0,11 - 6,68)		4	0,82	2,41	(0,76 - 7,62)		4	1,5	4,26	(1,31 - 13,8)	*	1	2,4	4,52	(0,57 - 35,8)	
<i>X70 Lésion auto-infligée par pendaison, strangulation et suffocation</i>	59	1,8	7	0,64	0,43	(0,19 - 0,99)	*	4	1,1	0,73	(0,25 - 2,07)		1	0,24	0,15	(0,02 - 1,14)		1	0,35	0,30	(0,04 - 2,2)		1	2,4	1,29	(0,17 - 9,49)	

Réf. pour le calcul des HR : trait. des prob. d'alcool avec AMM. Incidence standardisée sur la structure d'âge décennale et de genre de la cohorte, exprimée en nb. événement pour 1000 p-a. Les HR significatifs et associés à plus de 2 événements pour un traitement donné sont signalés en gras. p-value : *** <0,0001 ; ** <0,001 ; * <0,05.

Discussion

Cette étude a eu pour objectifs de documenter l'exposition de la population française au Baclofène dans ses différents usages entre 2009 et 2015, de préciser la persistance du traitement en vie réelle et d'en évaluer la sécurité, notamment lorsqu'il est donné à fortes doses, de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram). Elle a porté sur la totalité des patients affiliés au Régime Général *stricto sensu* de la sécurité sociale débutant en France entre 2009 et 2015 un traitement par Baclofène (N = 277 790), qu'il soit instauré pour une probable indication neurologique ayant reçu l'AMM (N = 64 475) ou « hors neurologie » (N = 213 315), et sur la totalité des patients débutant un des traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM pendant la même période (N = 418 683).

Principaux résultats

Caractéristiques des patients exposés au Baclofène

Les patients s'étant vu instaurer le Baclofène pour des utilisations « hors neurologie », majoritaires dès 2009, sont apparus bien différents de ceux recevant le médicament pour une probable indication « neurologique » : plus jeunes et pour la majorité sans comorbidités significatives, ces patients sont également apparus différer de ceux ayant débuté un traitement autorisé des problèmes d'alcool. Les différences observées suggèrent des problèmes d'alcool différents, ceux d'une population plus féminine et moins défavorisée, mais aussi une hétérogénéité plus importante de la population ayant reçu le traitement « hors neurologie », comportant des patients âgés ou très âgés (plus de 11 500 patients, soit 5,4% des patients, ont plus de 80 ans) et en rapport avec de probables *usages hors RTU*. Ces usages ont en effet très vraisemblablement concerné près de 5 000 patients atteints de démence (soit 2% des instaurations « hors neurologie »), ainsi qu'une bonne partie des 8 000 patients (3,9% des instaurations « hors neurologie ») dont le traitement a été instauré par des spécialistes libéraux autres que neurologues, psychiatres ou hépato-gastro-entérologues, dont 3 000 par des rhumatologues.

Les patients du groupe d'utilisations Baclofène « hors neurologie » ayant eu un antécédent d'hospitalisation mentionnant un problème d'alcool d'une part, et ceux ayant reçu des doses supérieures à 75 mg/j d'autre part, ressemblent davantage aux patients traités pour un problème

d'alcool par une molécule autorisée, tout en restant plus favorisés et en ayant plus souvent un traitement instauré par un psychiatre.

Persistance du traitement par Baclofène

Plus de la moitié des patients (55%) débutant le Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » n'ont pas eu de seconde délivrance du médicament, contre 48% pour les traitements des problèmes d'alcool avec AMM. Les taux de persistance à 6 mois pour l'utilisation « hors neurologie » sont respectivement de 19% avec interruption possible de traitement et 10% sans interruption de traitement, similaires aux taux observés avec les autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM (respectivement de 19% et 9% avec et sans interruption). Par comparaison, plus de 60% des patients débutant un traitement de Baclofène dans l'utilisation « neurologique » ont une deuxième délivrance et plus de 42% et 22% sont sous traitement à six mois (respectivement avec et sans interruption).

Pour cet indicateur de l'intérêt du patient pour le traitement, intégrant les dimensions d'efficacité et de tolérance, considéré dès la première délivrance (comme dans une analyse en intention de traiter) le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Hospitalisations et décès sous Baclofène

L'évaluation de la sécurité du Baclofène « hors neurologie » a été réalisée comparativement aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM dans une population restreinte aux patients de moins de 70 ans, sans pathologie majeure, dont le traitement a été instauré par un médecin généraliste, un médecin salarié ou un psychiatre et ayant au moins deux délivrances du traitement pour évaluer l'effet des doses reçues. Elle montre que l'utilisation du Baclofène est associée à de nombreux risques accrus, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Aux doses faibles et modérées (inférieures à 75 mg/j), le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté, de 9 à 12%, incluant un risque accru d'hospitalisation pour des pathologies rachidiennes ou génito-urinaires (possiblement en rapport avec une utilisation hors RTU) et pour des « douleurs, non classées ailleurs ». Aux doses faibles (inférieures à 30 mg/j), le risque de décès n'est pas augmenté, quelle qu'en soit la cause. Aux doses modérées (30 à 75 mg/j), le risque de décès est augmenté de 41%, notamment par infarctus du myocarde, et par « symptômes, signes et résultats anormaux d'examen », essentiellement des morts inexplicables. Au-delà de 75 mg/j, l'augmentation

du risque des hospitalisations et des décès des patients traités par Baclofène « hors neurologie » par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM, s'accroît, et est particulièrement élevé aux fortes doses : +15% entre 75 et 180 mg/j et +46% au-delà de 180 mg/j pour les hospitalisations, et +50% entre 75 et 180 mg/j et +127% au-delà de 180 mg/j pour les décès. Ces augmentations concernent principalement les maladies de l'appareil circulatoire (+88% de mortalité au-delà de 75 mg/j par rapport aux traitements autorisés des problèmes d'alcool, N = 5 décès), les « symptômes, signes et résultats anormaux d'examen » (+115% de mortalité au-delà de 75 mg/j, N = 7 décès, essentiellement des « morts inexplicables ») ainsi que les « intoxications par médicaments et substances biologiques » (+331% de mortalité au-delà de 75 mg/j, N = 5 décès) et l'épilepsie (+342% d'hospitalisations au-dessus de 180 mg/j, N = 9 hospitalisations).

Aux doses faibles et modérées, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » présentent des causes de décès, et surtout des causes d'hospitalisation, diffuses, dont certaines pourraient être liées à des utilisations hors RTU, malgré une sélection stricte sur l'âge, les comorbidités et les spécialités des prescripteurs. Aux doses supérieures à 75 mg/j, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ressemblent aux patients ayant un traitement ayant l'AMM, tout en étant plus jeunes et moins défavorisés, et décèdent plusⁱ.

En supposant que les relations entre l'exposition au traitement et les événements étudiés soient causales dans la population étudiée de moins de 70 ans et sans comorbidités sévères sélectionnée pour l'analyse, l'utilisation du Baclofène, quelle qu'en soit la dose, aurait été responsable de 3 morts et 33 hospitalisations supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées par rapport aux traitements autorisés des problèmes d'alcool. Utilisé à fortes doses (à plus de 180 mg/j), le Baclofène aurait été respectivement responsable de 10 morts et de 116 hospitalisations supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées à ces doses par rapport aux traitements autorisés des problèmes d'alcool.

Comparaison aux résultats des études antérieures

Cette étude en vie réelle, qui documente l'usage et la persistance du Baclofène dans les conditions naturelles d'un système de santé peu contraint n'a pas d'équivalent et ses résultats ne peuvent donc être directement comparés avec ceux des études expérimentales où se manifestent notamment les effets placebo et l'effet Hawthorne (associé à la seule participation à l'étude) mais surtout, où les

ⁱ Ceci rend peu probable un effet important de confusion résiduelle liée à un ajustement imparfait sur ces facteurs (qui conduirait d'ailleurs à sous-estimer l'effet du Baclofène).

patients, contrairement à la « vie réelle », prennent en principe leur traitement dans un cadre strict et normé.

Pour la sécurité, les essais thérapeutiques publiés sur le Baclofène donné pour les problèmes d'alcool sont insuffisamment et inadéquatement présentés sur ces aspects de sécurité, comme il est souvent de mise dans ce type d'étude (Lau et al, Hartung et al, Zorzela et al). Les deux seuls essais retenus par Liu et Wang dans leur méta-analyse Cochrane sur le Baclofène dans l'alcoolodépendance en 2015 (ceux d'Addorato et al en 2006 et de Lyon et al en 2011) comportent peu ou pas de données de sécurité. Il en est de même dans l'essai de Poznianski et al portant sur une dose de Baclofène de 50 mg/j. Les deux essais à doses élevées publiés en 2015 et 2016, de Müller et al à 90 mg/j et Beraha et al à 150 mg/j rapportent en revanche des effets indésirables fréquents et dose-dépendants mais distinguent peu les effets mineurs des majeurs. Aucun décès n'a été enregistré dans ces deux études, et une seule hospitalisation, dans l'étude de Beraha et al. Quant à l'essai ALPADIR récemment publié par Reynaud et al, portant sur des doses cibles de 180 mg/j, il montre d'importantes différences entre groupes traité et placebo. Par exemple pour la somnolence et les vertiges, les taux d'évènements indésirables rapportés sont respectivement de 47% et 30% sous Baclofène vs 25% et 13% sous placebo. Outre la somnolence et les vertiges, les acouphènes, les troubles de l'attention, ainsi que les douleurs musculo-squelettiques semblent plus fréquents sous Baclofène, de même que les conséquences du surdosage (3 patients hospitalisés).

De nombreuses informations disponibles à ce jour sur la sécurité du Baclofène donné pour les problèmes d'alcool proviennent d'études observationnelles françaises réalisées ces deux dernières années. Les données rétrospectives des centres antipoison, récemment publiées par Pélissier et al font état de 294 cas d'intoxication entre 2008 et 2013 dont 9 mortels, notamment dans des contextes suicidaires. Elles rapportent la survenue à doses élevées de phénomènes cardiorespiratoires tels que des bradypnées, pauses respiratoires, chocs, troubles du rythme ainsi que des convulsions et des comas. Les données de pharmacovigilance présentées en octobre 2016 (Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016083) (CRPV et RTU) ont mis en exergue les manifestations psychiatriques (trouble de l'humeur, suicide) et neurologiques (convulsions, syndromes extrapyramidaux) ainsi que des endormissements soudains, des œdèmes des membres inférieurs, des arthralgies et troubles de la vision. Enfin Olivier et al ont rapporté en 2016 des apnées du sommeil sévères chez 4 patients, dont la symptomatologie a été réversible après l'arrêt du Baclofène.

Les résultats de ces différentes études et analyses convergent avec notre constat d'un profil de sécurité préoccupant du Baclofène, particulièrement aux doses élevées (supérieures à 75 mg/j).

Forces et limites de l'étude

L'étude a été conduite à partir des données du SNIIRAM et du CépiDc, pour le Régime Général *stricto sensu* qui couvre 77% de la population française (hors fonctionnaires, étudiants, indépendants, agriculteurs) et porte sur presque 278 000 patients traités par Baclofène. Notre étude a ainsi permis d'étudier plus de 213 000 patients « hors neurologie » dont 11 000 patients « persistants » à des doses supérieures à 75 mg/j. Les mesures utilisées étaient robustes et objectives pour les événements (hospitalisation, décès) dont le codage est par ailleurs assujéti à des procédures strictes, mais, comme il est habituel dans les études sur bases médicoadministratives, l'exposition n'a pu être évaluée qu'à partir des délivrances du médicament, qui ne signifient pas que le médicament a été pris. Ce type d'erreur de mesure, dit « non-différentiel » (car affectant identiquement les groupes comparés) biaise les estimations des mesures des associations vers l'hypothèse nulle, c'est-à-dire qu'il sous-estime systématiquement les valeurs observées de risque relatif (*Hazard Ratios*) et d'excès de risque. De même, les données de délivrance du SNIIRAM ne permettent pas d'estimer de manière très précise la dose du médicament, la posologie et le nombre de jours de traitement n'étant pas directement disponibles mais calculés. Si les estimations nécessaires pour calculer la dose moyenne journalière sont probablement adéquates pour mesurer un effet dose, elles ne permettent pas de définir précisément des seuils de risque et les résultats présentés avec les catégories de doses retenues (inférieures à 30 mg/j, 30 à 75 mg/j, 75 à 180 mg/j et supérieures à 180 mg/j) sont à interpréter avec précaution.

Une autre limite des données du SNIIRAM concerne l'absence dans celui-ci de variables socio-économiques fines (la catégorisation socio-économique ne recourant qu'à deux variables : la CMUc et l'indice de défavorisation), l'absence de mesures fiables de l'obésité et du tabagisme, de données sur les formes et la sévérité de l'alcoolisme et bien sûr de données de consommation d'alcool (seuls les séjours hospitaliers mentionnant des problèmes d'alcool sur la période 2006-2015 ont pu être identifiés), soulevant la question du risque de confusion résiduelle lié à ces variables. En particulier, les ajustements réalisés n'ont peut-être qu'incomplètement contrôlé les profils différents des patients traités par Baclofène et par un autre traitement autorisé des problèmes d'alcool. Mais la stabilité des principaux résultats dans la population restreinte aux sujets ayant un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool est rassurante à l'égard (de l'absence) de confusion résiduelle dans la sous-population des patients de moins de 70 ans sans comorbidités importantes à laquelle l'étude de sécurité a été limitée pour ces mêmes raisons.

Une limite touchant cette fois les données de mortalité du CépiDc doit être également mentionnée. Les problèmes provenant de la (sous) certification des suicides en France, en partie liés aux pratiques des Instituts Médico-légaux (IML) qui ne transmettent pas tous les causes de décès par suicide, ont

été régulièrement soulignés (Aouba et al). Il est ainsi possible qu'une partie des décès par « symptômes, signes et résultats anormaux d'examen », trouvés augmentés sous Baclofène à doses élevées, soient en réalité des suicides.

Enfin, malgré le nombre important de sujets exposés rappelé plus haut, la rareté et les effectifs faibles observés pour certains événements ont limité la puissance des analyses statistiques les évaluant. C'est le cas notamment des événements mortels, pour lesquels l'étude ne disposait des causes de décès que sur la période 2009-2014.

Conclusion

Cette étude a montré des utilisations importantes de Baclofène en dehors de l'AMM neurologique depuis 2009, qui correspondent à une prise en charge nouvelle de problèmes d'alcool, mais également à des utilisations hors RTU qui ont concerné une part significative des patients traités « hors neurologie ». A côté de ces usages hors AMM neurologique et hors RTU, notamment dans la démence et les pathologies rachidiennes, d'autres utilisations potentiellement problématiques ont été relevées chez les personnes âgées ; plus de 5% des patients ayant reçu le Baclofène « hors neurologie » avaient plus de 80 ans.

L'étude a aussi montré une persistance modeste du Baclofène utilisé en dehors de l'AMM neurologique, similaire aux traitements autorisés des problèmes d'alcool. Cette persistance modeste peut être expliquée par un usage velléitaire des patients, accentué par l'effet de mode, mais aussi par une mauvaise tolérance de la molécule.

L'étude a enfin montré un profil de sécurité préoccupant du Baclofène utilisé en dehors de l'AMM neurologique, surtout à fortes doses, avec davantage d'hospitalisations et de décès, par rapport aux traitements autorisés des problèmes d'alcool dans une population de moins de 70 ans et sans comorbidités importantes.

Références

- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine* 2006; 119: 276.e13–8.
- Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Jouglu E. Évaluation de la qualité et amélioration de la connaissance des données de mortalité par suicide en France métropolitaine, 2006. 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 47-48 :497-500
- Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54(2):188-94.
- Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, Zwart JW, Geest DV, Bodewits P, Schiphof T, Defourny H, van Tricht M, van den Brink W, Wiers RW. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec;26(12):1950-1959.
- Chaignot C, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Utilisation en France du baclofène dans l'alcoolodépendance de 2007 à 2013 : étude à partir du SNIIRAM et du PMSI. *Thérapie* 2015; 70 (5): 443-453.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- Dupouy J, Fournier JP, Jouanjus É, Palmaro A, Poutrain JC, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns--a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Feb;24(2):192-9.
- Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):477-83.

Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35.

Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.

Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 3;(4):CD008502.

Lyon JE, Khan RA, Gessert CE, Larson PM, Renier CM. Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Hospital Medicine* 2011;6:469–74.

Menvielle G, Rey G, Jouglu E, Luce D. Diverging trends in educational inequalities in cancer mortality between men and women in the 2000s in France. *BMC Public Health*. 2013 Sep 10;13:823.

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1167-77.

Olivier PY, Joyeux-Faure M, Gentina T, Launois SH, d'Ortho MP, Pépin JL, Gagnadoux F. Severe Central Sleep Apnea Associated With Chronic Baclofen Therapy A Case Series, *Chest*, 2016 ; 149: e127–e131.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.

Pelissier F, de Haro L, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Saporì JM, Tournoud C, Franchitto N. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008-2013. *Clin Toxicol (Phila)* 2017 ; 55(4):275-284.

Ponizovsky A, Rosca P. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J. Subst. Abus. Treat*. 2015 ; 52 : 24–30.

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016083 (Séance du mardi 11 octobre 2016)

http://ansm.sante.fr/content/download/102997/1305695/version/1/file/CR_CT_Pharmacovigilance_CT012016083_11-10-2016.pdf.

Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M.A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017 May 19:1-8. [Epub ahead of print]

Schneeweiss S, Gagne JJ, Glynn RJ, Ruhl M, Rassen JA. Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: methodological challenges and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Dec;90(6):777-90.

Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967; 20(8): 637-48.

Zorzela L, Golder S, Liu Y, Pilkington K, Hartling L, Joffe A, Loke Y, Vohra S. Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. *BMJ*. 2014 Jan 8;348:f7668.

Annexes

Annexe 1. Pathologies évocatrices d'une utilisation neurologique du Baclofène. Libellés des codes CIM10 utilisés

C70	Tumeur maligne des méninges
C71	Tumeur maligne du cerveau
C793	Tumeur maligne secondaire du cerveau et des méninges cérébrales
C794	Tumeur maligne secondaire de parties du système nerveux, autres et non précisées
D32	Tumeur bénigne des méninges
D33	Tumeur bénigne du cerveau et d'autres parties du système nerveux central
D42	Tumeur des méninges à évolution imprévisible ou inconnue
D43	Tumeur du cerveau et du système nerveux central à évolution imprévisible ou inconnue
G04	Encéphalite, myélite et encéphalomyélite
G05	Encéphalite, myélite et encéphalomyélite au cours d'affections classées ailleurs
G06	Abcès et granulome intracrâniens et intrarachidiens
G09	Séquelles d'affections inflammatoires du système nerveux central
G114	Paraplégie spastique héréditaire
G12	Amyotrophie spinale et syndromes apparentés
G13	Affections dégénératives systémiques affectant principalement le système nerveux central au cours d'affections classées ailleurs
G24	Dystonie
G25	Autres syndromes extrapyramidaux et troubles de la motricité
G26	Syndromes extrapyramidaux et troubles de la motricité au cours d'affections classées ailleurs
G31	Autres affections dégénératives du système nerveux, non classées ailleurs

G32	Autres affections dégénératives du système nerveux au cours d'affections classées ailleurs
G35	Sclérose en plaques
G36	Autres affections démyélinisantes aiguës disséminées
G37	Autres affections démyélinisantes du système nerveux central
G46	Syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires
G80	Paralysie cérébrale infantile
G81	Hémiplégie
G82	Paraplégie et tétraplégie
G83	Autres syndromes paralytiques
G91	Hydrocéphalie
G93	Autres affections du cerveau
G95	Autres affections de la moelle épinière
I60	Hémorragie sous-arachnoïdienne
I61	Hémorragie intracérébrale
I62	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques
I63	Infarctus cérébral
I64	Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus

Annexe 2. Séjours hospitaliers faisant mention d'un problème d'alcool. Libellés des codes CIM10 utilisés

F10	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool
K292	Gastrite alcoolique
R780	Présence d'alcool dans le sang
T51	Effet toxique de l'alcool
X45	Intoxication accidentelle par l'alcool et exposition à l'alcool
X65	Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool
Y15	Intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, intention non déterminée
Y90	Preuves du rôle de l'alcool confirmé par le taux d'alcoolémie
Y91	Preuves du rôle de l'alcool confirmé par le degré d'intoxication
Y573	Produits de désintoxication alcoolique
Z502	Sevrage d'alcool
Z714	Conseil et surveillance pour alcoolisme
Z721	Consommation d'alcool

Annexe 3. Pathologies graves liées à l'alcool. Libellés des codes CIM10 utilisés

E244	Pseudosyndrome de Cushing dû à l'alcool
G312	Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool
G621	Polynévrite alcoolique
G721	Myopathie alcoolique
I426	Myocardiopathie alcoolique
K70	Maladie alcoolique du foie
K860	Pancréatite chronique alcoolique

Annexe 4. Procédure d'appariement des données du SNIIRAM à celles du CépiDc (causes de décès 2009-2014)

La première étape de l'appariement des données a consisté à extraire, à partir des données du SNIIRAM, l'ensemble des personnes ayant eu au moins une délivrance d'un traitement de Baclofène ou d'un traitement des problèmes d'alcool avec AMM (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène et Disulfiram) entre 2009 et 2014. Dans la table ainsi extraite se trouvaient les informations suivantes : un identifiant unique pour chaque personne (identifiant créé pour cette étude, crypté et non chainable), le genre, l'année et le mois de naissance, la date exacte de décès, le département et la commune de résidence (dernière résidence connue) et le régime d'assurance maladie. Cette table a été transmise au CépiDc via un serveur sécurisé.

La base des causes médicales de décès du CépiDc contient notamment les informations suivantes pour les personnes décédées entre 1968 et 2013 : un identifiant unique pour chaque personne (non chainable avec l'identifiant fourni dans la table extraite du SNIIRAM définie ci-dessus), le genre, la date de naissance exacte, la date de décès exacte, le département et la commune de décès, le département et la commune de domicile et enfin le département et la commune de naissance. (Les causes de décès 2014, non encore intégrées à la base au moment de la réalisation de ce travail, proviennent des données d'état civil fournies par l'INSEE).

Les causes de décès du CépiDc et la table extraite à partir du SNIIRAM ont été appariées, par chainage probabiliste, dans un premier à partir de toutes les variables suivantes : le genre, l'année et le mois de naissance, la date exacte de décès, le département et la commune de domicile. Dans un second temps, parmi les causes de décès non appariées, une succession d'appariements a été réalisé en supprimant à chaque fois une variable différente. Au total, les causes de décès ont pu être appariées de façon unique à 94,70% des personnes décédées provenant de la table du SNIIRAM.

Annexe 5. Etude de sécurité, tableaux complémentaires

Tableau 14. Flow-Chart "Sécurité du Baclofène en comparaison avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM"

	Total		Baclofène		Traitements alcool avec AMM							
	N	%	N	%	Tous trait.		Acamprosate		Naltrexone		Nalméfène	
					N	%	N	%	N	%	N	%
Patients débutant un traitement de Baclofène, Acamprosate, Nalméfène ou Naltrexone												
ETAPE 1	667 903		277 790		390 113		269 215		94 278		26 620	
Patients âgés de 18 ans à moins de 70 ans												
ETAPE 2 Patients 18 - 70 ans	606 425	91%	231 146	83%	375 279	96%	258 793	96%	90 965	96%	25 521	96%
Patients hors 18 - 70 ans	61 478	9%	46 644	17%	14 834	4%	10 422	4%	3 313	4%	1 099	4%
Utilisation des produits dans un contexte de problème neurologique												
ETAPE 3 Patients "hors neurologie"	547 322	90%	185 381	80%	361 941	96%	249 257	96%	88 062	97%	24 622	96%
Patients "neurologie"	59 103	10%	45 765	20%	13 338	4%	9 536	4%	2 903	3%	899	4%
Antécédents de consommation d'opiacés : buprénorphine ou méthadone												
ETAPE 4 Patients sans consommation d'opiacés	524 337	96%	177 248	96%	347 089	96%	237 149	95%	85 794	97%	24 146	98%
Patients avec consommation d'opiacés	59 103	4%	8 133	4%	14 852	4%	12 108	5%	2 268	3%	476	2%
Antécédents liés aux problèmes graves de l'alcool												
ETAPE 5 Patients sans problème grave lié à l'alcool	502 415	96%	174 076	98%	328 339	95%	222 345	94%	82 633	96%	23 361	97%
Patients avec problèmes graves liés à l'alcool	21 922	4%	3 172	2%	18 750	5%	14 804	6%	3 161	4%	785	3%
Antécédents de pathologies augmentant le risque de décès à 1an (pathologies issues du score de Charlson)												
ETAPE 6 Patients sans risque augmenté de décès	470 658	94%	162 524	93%	308 134	94%	208 325	94%	77 904	94%	21 905	94%
Patients avec risque augmenté de décès	31 757	6%	11 552	7%	20 205	6%	14 020	6%	4 729	6%	1 456	6%
Médecins initiant le traitement : médecins généralistes et salariés, psychiatres												
ETAPE 7 Patients pris en charge par ces spécialistes	456 124	97%	152 671	94%	303 453	98%	205 178	98%	76 675	98%	21 600	99%
Patients pris en charge par d'autres spécialistes	14 534	3%	9 853	6%	4 681	2%	3 147	2%	1 229	2%	305	1%
Patients "persistants" : patients avec une 2nde délivrance dans les 60 jours suivant la 1ère												
ETAPE 8 Patients "persistants"	165 334	36%	47 614	31%	117 720	39%	80 235	39%	29 990	39%	7 495	35%
Patients non "persistants"	328 551	64%	142 818	69%	185 733	61%	124 943	61%	46 685	61%	14 105	65%
Total patients inclus dans la cohorte	165 334		47 614		117 720		80 235		29 990		7 495	
Antécédent d'hospitalisation faisant mention de problèmes d'alcool												
ETAPE 9 Patients avec antécédent de problèmes d'alcool	33 679	20%	6 059	13%	27 620	23%	19 889	25%	6 217	21%	1 514	20%
Patients sans antécédent de problème d'alcool	131 655	80%	41 555	87%	90 100	77%	60 346	75%	23 773	79%	5 981	80%
Total patients inclus dans la cohorte	33 679		6 059		27 620		19 889		6 217		1 514	

Tableau 15. Caractéristiques sociodémographiques, médicales et durée du traitement des patients persistants

	Baclofène "hors neuro." (selon la dose quotidienne atteinte en fin de suivi)										Traitements des problèmes d'alcool avec AMM							
	Toutes doses		< 30 mg/j		30 à 75 mg/j		75 à 180 mg/j		≥ 180 mg/j		Tous trait. AMM		Acamprosate		Naltrexone		Nalméfène	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	47 614		21 495		17 103		7 274		1 742		117 720		80 235		29 990		7 495	
Age (Médiane et IQR)	48 (40-56)		50 (41-58)		48 (40-56)		46 (38-54)		44 (36-53)		47 (39-55)		47 (40-55)		46 (38-54)		48 (40-55)	
Classes d'âge																		
<30	2 843	6,0%	1 188	5,5%	997	5,8%	521	7,2%	137	7,9%	7 028	6,0%	4 417	5,5%	2 214	7,4%	397	5,3%
30-40	8 440	17,7%	3 351	15,6%	3 023	17,7%	1 610	22,1%	456	26,2%	22 492	19,1%	14 896	18,6%	6 208	20,7%	1 388	18,5%
40-50	14 462	30,4%	6 170	28,7%	5 322	31,1%	2 394	32,9%	576	33,1%	38 834	33,0%	26 559	33,1%	9 821	32,7%	2 454	32,7%
50-60	13 723	28,8%	6 507	30,3%	4 969	29,1%	1 862	25,6%	385	22,1%	33 620	28,6%	23 340	29,1%	8 104	27,0%	2 176	29,0%
60-70	8 146	17,1%	4 279	19,9%	2 792	16,3%	887	12,2%	188	10,8%	15 746	13,4%	11 023	13,7%	3 643	12,1%	1 080	14,4%
Genre : Homme	26 736	56,2%	10 890	50,7%	10 138	59,3%	4 596	63,2%	1 112	63,8%	81 519	69,2%	56 935	71,0%	19 537	65,1%	5 047	67,3%
CMUc (parmi <60 ans)	5 064	12,8%	2 194	12,7%	1 876	13,1%	774	12,1%	220	14,2%	14 726	14,4%	10 428	15,1%	3 463	13,1%	835	13,0%
Indice de défavorisation																		
1 (moins défavorisé)	8 543	17,9%	3 240	15,1%	3 223	18,8%	1 641	22,6%	439	25,2%	16 387	13,9%	10 300	12,8%	4 807	16,0%	1 280	17,1%
2	8 856	18,6%	3 740	17,4%	3 215	18,8%	1 506	20,7%	395	22,7%	20 867	17,7%	13 809	17,2%	5 574	18,6%	1 484	19,8%
3	9 576	20,1%	4 308	20,0%	3 455	20,2%	1 469	20,2%	344	19,7%	23 723	20,2%	15 971	19,9%	6 131	20,4%	1 621	21,6%
4	9 841	20,7%	4 662	21,7%	3 479	20,3%	1 408	19,4%	292	16,8%	25 726	21,9%	17 765	22,1%	6 410	21,4%	1 551	20,7%
5 (plus défavorisé)	9 802	20,6%	5 005	23,3%	3 386	19,8%	1 165	16,0%	246	14,1%	28 862	24,5%	20 727	25,8%	6 667	22,2%	1 468	19,6%
DOM (indice indispo.)	996	2,1%	540	2,5%	345	2,0%	85	1,2%	26	1,5%	2 155	1,8%	1 663	2,1%	401	1,3%	91	1,2%
Patients selon la spécialité du médecin initiant le Baclofène																		
Médecin généraliste	33 652	70,7%	16 642	77,4%	11 778	68,9%	4 256	58,5%	976	56,0%	77 997	66,3%	56 890	70,9%	17 367	57,9%	3 740	49,9%
Médecin salarié	9 498	19,9%	3 686	17,1%	3 467	20,3%	1 863	25,6%	482	27,7%	30 707	26,1%	19 509	24,3%	8 695	29,0%	2 503	33,4%
Psychiatre	4 464	9,4%	1 167	5,4%	1 858	10,9%	1 155	15,9%	284	16,3%	9 016	7,7%	3 836	4,8%	3 928	13,1%	1 252	16,7%
Hospit. prob. d'alcool	6 059	12,7%	1 717	8,0%	2 580	15,1%	1 410	19,4%	352	20,2%	27 620	23,5%	19 889	24,8%	6 217	20,7%	1 514	20,2%
Traitements psychiatriques																		
Psycholeptique	5 778	12,1%	1 817	8,5%	2 367	13,8%	1 277	17,6%	317	18,2%	16 279	13,8%	9 712	12,1%	5 235	17,5%	1 332	17,8%
Anxiolytique	21 259	44,6%	8 142	37,9%	8 453	49,4%	3 787	52,1%	877	50,3%	84 241	71,6%	59 251	73,8%	20 531	68,5%	4 459	59,5%
Antidépresseur	18 555	39,0%	7 473	34,8%	7 106	41,5%	3 227	44,4%	749	43,0%	51 494	43,7%	33 058	41,2%	14 873	49,6%	3 563	47,5%
Hypnotique	9 820	20,6%	3 827	17,8%	3 837	22,4%	1 748	24,0%	408	23,4%	28 520	24,2%	19 093	23,8%	7 795	26,0%	1 632	21,8%
Comorbidités dans l'année précédant l'initiation (indice de Charlson)																		
Comorbidité par comorbidité																		
Infarctus du myocarde	856	1,80%	394	1,83%	309	1,81%	131	1,8%	22	1,3%	2 211	1,88%	1 545	1,93%	491	1,64%	175	2,33%
Artériopathie	604	1,27%	255	1,19%	236	1,38%	90	1,2%	23	1,3%	1 707	1,45%	1 188	1,48%	390	1,30%	129	1,72%
AVC (transitoire)	149	0,31%	79	0,37%	51	0,30%	16	0,2%	3	0,2%	249	0,21%	178	0,22%	53	0,18%	18	0,24%
BPCO	5 017	10,5%	2 439	11,3%	1 737	10,2%	688	9,5%	153	8,8%	10 635	9,0%	7 214	9,0%	2 699	9,0%	722	9,6%
Connectivite	414	0,87%	234	1,09%	138	0,81%	35	0,5%	7	0,4%	416	0,35%	279	0,35%	109	0,36%	28	0,37%
Ulçère peptique	94	0,20%	42	0,20%	38	0,22%	11	0,2%	3	0,2%	340	0,29%	251	0,31%	79	0,26%	10	0,13%
Diabète sans complication	2 818	5,92%	1 461	6,80%	977	5,71%	320	4,4%	60	3,4%	5 573	4,73%	3 865	4,82%	1 317	4,39%	391	5,22%
Diabète avec complication	64	0,13%	31	0,14%	20	0,12%	10	0,1%	3	0,2%	116	0,10%	86	0,11%	24	0,08%	6	0,08%
Pathologie rénale	59	0,12%	30	0,14%	24	0,14%	4	0,1%	1	0,1%	124	0,11%	83	0,10%	36	0,12%	5	0,07%
VIH	225	0,47%	78	0,36%	86	0,50%	48	0,7%	13	0,7%	321	0,27%	186	0,23%	88	0,29%	47	0,63%
Comorbidités selon le score de Charlson cumulé																		
0 (aucune pathologie)	38 480	80,8%	17 029	79,2%	13 917	81,4%	6 051	83,2%	1 483	85,1%	98 298	83,5%	66 925	83,4%	25 230	84,1%	6 143	82,0%
0 (pathologies de score 0)	3 080	6,5%	1 585	7,4%	1 052	6,2%	377	5,2%	66	3,8%	6 386	5,4%	4 461	5,6%	1 494	5,0%	431	5,8%
1	6 054	12,7%	2 881	13,4%	2 134	12,5%	846	11,6%	193	11,1%	13 036	11,1%	8 849	11,0%	3 266	10,9%	921	12,3%
Persistance du traitement (sans interruption de traitement)																		
Nombre de délivrances durant le traitement																		
2 délivrances	18 353	38,5%	10 565	49,2%	6 116	35,8%	1 421	19,5%	251	14,4%	49 247	41,8%	34 301	42,8%	11 744	39,2%	3 202	42,7%
3 délivrances	8 584	18,0%	4 096	19,1%	3 179	18,6%	1 082	14,9%	227	13,0%	24 657	20,9%	16 373	20,4%	6 753	22,5%	1 531	20,4%
4 à 6 délivrances	10 392	21,8%	3 886	18,1%	4 016	23,5%	2 069	28,4%	421	24,2%	25 894	22,0%	17 505	21,8%	6 604	22,0%	1 785	23,8%
plus de 6 délivrances	10 285	21,6%	2 948	13,7%	3 792	22,2%	2 702	37,1%	843	48,4%	17 922	15,2%	12 056	15,0%	4 889	16,3%	977	13,0%
Patients sous traitement à 6 mois	10 355	21,7%	3 311	15,4%	3 908	22,8%	2 475	34,0%	661	37,9%	19 698	16,7%	13 521	16,9%	5 266	17,6%	911	12,2%
Patients sous traitement à 1 an	4 414	9,3%	1 323	6,2%	1 600	9,4%	1 157	15,9%	334	19,2%	6 445	5,5%	4 437	5,5%	1 875	6,3%	133	1,8%
Durée trait. en jours (Méd. et IQR)	87 (60-162)		60 (60-127)		88 (60-169)		120 (63-237)		129 (64-278)		81 (60-138)		80 (60-138)		87 (60-142)		61 (60-120)	

IQR : Intervalle interquartile

Tableau 16. Caractéristiques sociodémographiques, médicales et durée du trait. des patients persistants ayant eu un antécédent d'hospit. faisant mention d'un prob. d'alcool

	Baclofène "hors neuro." (selon la dose quotidienne en mg atteinte en fin de suivi)								Traitements alcool avec AMM									
	Toutes doses		< 30		30 à 75		75 à 180		>= 180		Tous trait.		Acamprosate		Naltrexone		Nalméfène	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs patients incidents	6 059		1 717		2 580		1 410		352		27 620		19 889		6 217		1 514	
Age (Médiane et IQR)	48 (40-55)		49 (42-57)		48 (41-55)		46 (38-53)		45 (36-53)		47 (40-54)		48 (40-55)		46 (38-54)		48 (41-55)	
Classes d'âge																		
<30	329	5,4%	87	5,1%	124	4,8%	89	6,3%	29	8,2%	1 687	6,1%	1 121	5,6%	473	7,6%	93	6,1%
30-40	1 087	17,9%	240	14,0%	443	17,2%	321	22,8%	83	23,6%	4 968	18,0%	3 464	17,4%	1 268	20,4%	236	15,6%
40-50	2 048	33,8%	535	31,2%	887	34,4%	502	35,6%	124	35,2%	9 342	33,8%	6 767	34,0%	2 079	33,4%	496	32,8%
50-60	1 779	29,4%	561	32,7%	771	29,9%	363	25,7%	84	23,9%	8 320	30,1%	6 086	30,6%	1 748	28,1%	486	32,1%
60-70	816	13,5%	294	17,1%	355	13,8%	135	9,6%	32	9,1%	3 303	12,0%	2 451	12,3%	649	10,4%	203	13,4%
Genre : Homme	4 001	66,0%	1 144	66,6%	1 693	65,6%	937	66,5%	227	64,5%	19 314	69,9%	14 221	71,5%	4 079	65,6%	1 014	67,0%
CMUc (parmi <60 ans)	1 111	18,3%	335	19,5%	462	17,9%	237	16,8%	77	21,9%	5 225	18,9%	3 844	19,3%	1 132	18,2%	249	16,4%
Indice de défavorisation																		
1 (moins défavorisé)	885	14,6%	217	12,6%	352	13,6%	253	17,9%	63	17,9%	3 004	10,9%	2 030	10,2%	782	12,6%	192	12,7%
2	1 161	19,2%	294	17,1%	503	19,5%	292	20,7%	72	20,5%	4 583	16,6%	3 155	15,9%	1 131	18,2%	297	19,6%
3	1 355	22,4%	386	22,5%	576	22,3%	306	21,7%	87	24,7%	5 812	21,0%	4 095	20,6%	1 352	21,7%	365	24,1%
4	1 343	22,2%	393	22,9%	582	22,6%	306	21,7%	62	17,6%	6 234	22,6%	4 567	23,0%	1 344	21,6%	323	21,3%
5 (plus défavorisé)	1 196	19,7%	369	21,5%	526	20,4%	239	17,0%	62	17,6%	7 469	27,0%	5 623	28,3%	1 523	24,5%	323	21,3%
DOM (indice indispo.)	119	2,0%	58	3,4%	41	1,6%	14	1,0%	6	1,7%	518	1,9%	419	2,1%	85	1,4%	14	0,9%
Patients selon la spécialité du médecin initiant le Baclofène																		
Médecin généraliste	3 313	54,7%	1 125	65,5%	1 396	54,1%	643	45,6%	149	42,3%	12 960	46,9%	9 577	48,2%	2 792	44,9%	591	39,0%
Médecin salarié	1 984	32,7%	433	25,2%	855	33,1%	547	38,8%	149	42,3%	12 962	46,9%	9 425	47,4%	2 806	45,1%	731	48,3%
Psychiatre	762	12,6%	159	9,3%	329	12,8%	220	15,6%	54	15,3%	1 698	6,1%	887	4,5%	619	10,0%	192	12,7%
Traitements psychiatriques																		
Psycholeptique	1 528	25,2%	361	21,0%	651	25,2%	416	29,5%	100	28,4%	5 846	21,2%	3 816	19,2%	1 618	26,0%	412	27,2%
Anxiolytique	4 160	68,7%	1 146	66,7%	1 782	69,1%	984	69,8%	248	70,5%	21 871	79,2%	15 860	79,7%	4 911	79,0%	1 100	72,7%
Antidépresseur	3 084	50,9%	787	45,8%	1 332	51,6%	767	54,4%	198	56,3%	13 232	47,9%	8 941	45,0%	3 439	55,3%	852	56,3%
Hypnotique	2 139	35,3%	533	31,0%	929	36,0%	547	38,8%	130	36,9%	9 415	34,1%	6 626	33,3%	2 324	37,4%	465	30,7%
Comorbidités dans l'année précédant l'initiation (indice de Charlson)																		
Comorbidité par comorbidité																		
Infarctus du myocarde	176	2,90%	60	3,49%	78	3,02%	30	2,13%	8	2,27%	713	2,58%	541	2,72%	128	2,06%	44	2,91%
Artériopathie	122	2,01%	35	2,04%	55	2,13%	25	1,77%	7	1,99%	553	2,00%	409	2,06%	109	1,75%	35	2,31%
AVC (transitoire)	30	0,50%	13	0,76%	11	0,43%	6	0,43%	0	0,00%	123	0,45%	95	0,48%	21	0,34%	7	0,46%
BPCO	761	12,6%	233	13,6%	315	12,2%	167	11,8%	46	13,1%	2 982	10,8%	2 119	10,7%	717	11,5%	146	9,6%
Connectivité	33	0,54%	11	0,64%	17	0,66%	1	0,07%	4	1,14%	117	0,42%	91	0,46%	20	0,32%	6	0,40%
Ulcère peptique	29	0,48%	8	0,47%	16	0,62%	3	0,21%	2	0,57%	203	0,73%	163	0,82%	38	0,61%	2	0,13%
Diabète sans complication	384	6,34%	125	7,28%	174	6,74%	76	5,4%	9	2,56%	1 524	5,52%	1 115	5,61%	316	5,08%	93	6,14%
Diabète avec complicaton	16	0,26%	7	0,41%	6	0,23%	2	0,14%	1	0,28%	70	0,25%	58	0,29%	9	0,14%	3	0,20%
Pathologie rénale	12	0,20%	4	0,23%	5	0,19%	2	0,14%	1	0,28%	70	0,25%	50	0,25%	18	0,29%	2	0,13%
VIH	34	0,56%	8	0,47%	17	0,66%	5	0,35%	4	1,14%	103	0,37%	62	0,31%	28	0,45%	13	0,86%
Comorbidités selon le score de Charlson cumulé																		
0 (aucune pathologie)	4 662	76,9%	1 286	74,9%	1 978	76,7%	1 119	79,4%	279	79,3%	21 959	79,5%	15 800	79,4%	4 958	79,7%	1 201	79,3%
0 (pathologies de score 0)	438	7,2%	138	8,0%	199	7,7%	86	6,10%	15	4,26%	1 830	6,6%	1 354	6,8%	366	5,9%	110	7,3%
1	959	15,8%	293	17,1%	403	15,6%	205	14,5%	58	16,5%	3 831	13,9%	2 735	13,8%	893	14,4%	203	13,4%
Persistence du traitement (sans interruption de traitement)																		
Nombre de délivrances durant le trait.																		
2 délivrances	1 835	30,3%	686	40,0%	822	31,9%	271	19,2%	56	15,9%	10 931	39,6%	8 009	40,3%	2 313	37,2%	609	40,2%
3 délivrances	1 075	17,7%	352	20,5%	470	18,2%	199	14,1%	54	15,3%	5 493	19,9%	3 877	19,5%	1 293	20,8%	323	21,3%
4 à 6 délivrances	1 517	25,0%	371	21,6%	674	26,1%	402	28,5%	70	19,9%	6 269	22,7%	4 481	22,5%	1 424	22,9%	364	24,0%
plus de 6 délivrances	1 632	26,9%	308	17,9%	614	23,8%	538	38,2%	172	48,9%	4 927	17,8%	3 522	17,7%	1 187	19,1%	218	14,4%
Patients sous traitement à 6 mois	1 550	25,6%	323	18,8%	616	23,9%	478	33,9%	133	37,8%	5 126	18,6%	3 703	18,6%	1 238	19,9%	185	12,2%
Patients sous traitement à 1 an	665	11,0%	112	6,5%	250	9,7%	243	17,2%	60	17,0%	1 761	6,4%	1 287	6,5%	445	7,2%	29	1,9%
Durée trait. en jours (Méd. et IQR)	95 (60-184)		87 (60-148)		91 (60-175)		116 (60-237)		117 (60-267)		82 (60-146)		81 (60-147)		87 (60-150)		64 (60-124)	

IQR : Intervalle interquartile

Tableau 17. Nombre, incidence standardisée et risque d'hospitalisation selon le traitement et la dose de Baclofène au cours du temps, parmi les patients *persistants*

	Trait. alcool		Baclofène "hors neurologie" (doses dépendant du temps)																									
	AMM (réf.)		Toutes doses					< 30 mg/j					30-75 mg/j					75-180 mg/j					>= 180 mg/j					
	N	Inc.	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	
Hospitalisation ou Décès tous motifs	11 918	331	4 864	299	1,13	(1,09 - 1,17)	***	1 797	279	1,08	(1,03 - 1,14)	*	1 876	308	1,13	(1,07 - 1,19)	***	923	312	1,16	(1,08 - 1,24)	***	268	385	1,48	(1,31 - 1,67)	***	
Hospitalisation																												
Hospitalisation tous motifs	11 533	321	4 693	288	1,13	(1,09 - 1,17)	***	1 747	272	1,09	(1,03 - 1,15)	*	1 803	295	1,12	(1,06 - 1,18)	***	887	299	1,15	(1,07 - 1,23)	**	256	367	1,46	(1,28 - 1,65)	***	
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires	46	1,3	37	2,3	2,06	(1,27 - 3,33)	*	15	2,4	2,03	(1,08 - 3,81)	*	13	2,1	1,91	(1,00 - 3,64)		5	1,5	1,63	(0,63 - 4,21)		4	6,9	5,91	(2,06 - 17,0)	**	
C,D0-D4 Tumeurs	406	11	168	10	0,97	(0,80 - 1,18)		75	11	0,98	(0,76 - 1,28)		61	9,9	0,94	(0,71 - 1,25)		26	9	0,97	(0,65 - 1,46)		6	9,8	1,03	(0,46 - 2,32)		
D5-D8 Maladies du sang et (...)	47	1,3	15	0,81	0,77	(0,41 - 1,45)		7	0,90	0,79	(0,34 - 1,84)		2	0,32	0,28	(0,07 - 1,19)		6	2,4	2,07	(0,85 - 5,05)		0					
E Maladies endocriniennes, nutritionnelles et (...)	230	6,5	118	7,0	1,14	(0,90 - 1,45)		59	8,4	1,38	(1,01 - 1,87)	*	41	6,8	1,07	(0,76 - 1,51)		15	4,9	0,84	(0,49 - 1,42)		3	3,0	0,76	(0,24 - 2,37)		
F Troubles mentaux et du comportement	2 893	81	729	46	0,79	(0,73 - 0,86)	***	186	32	0,58	(0,50 - 0,67)	***	325	54	0,88	(0,78 - 0,99)	*	162	53	0,86	(0,74 - 1,02)		56	79	1,30	(1,00 - 1,7)		
<i>F10 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool</i>	2 289	64	524	34	0,74	(0,67 - 0,82)	***	130	24	0,53	(0,44 - 0,63)	***	236	40	0,83	(0,72 - 0,95)	*	121	40	0,85	(0,70 - 1,02)		37	54	1,13	(0,82 - 1,57)		
<i>F32 Épisodes dépressifs</i>	268	7,5	53	3,2	0,61	(0,44 - 0,83)	*	16	2,5	0,50	(0,30 - 0,85)	*	25	4,1	0,72	(0,47 - 1,09)		10	3,2	0,59	(0,31 - 1,12)		2	1,7	0,52	(0,13 - 2,10)		
G Maladies du système nerveux	337	9,3	295	18	2,54	(2,13 - 3,03)	***	126	21	2,65	(2,12 - 3,31)	***	111	18	2,54	(2,02 - 3,18)	***	43	15	2,15	(1,54 - 2,98)	***	15	23	3,31	(1,96 - 5,61)	***	
<i>G40 Épilepsie</i>	159	4,4	40	2,5	0,91	(0,63 - 1,32)		10	1,9	0,67	(0,35 - 1,29)		15	2,5	0,84	(0,49 - 1,46)		6	2,1	0,66	(0,29 - 1,51)		9	12	4,42	(2,22 - 8,82)	***	
<i>G55 Compression des racines et des plexus nerveux (...)</i>	46	1,3	68	4,4	3,45	(2,27 - 5,25)	***	33	6,1	3,68	(2,25 - 6,04)	***	23	3,8	3,24	(1,91 - 5,52)	***	10	3,2	3,38	(1,65 - 6,92)	**	2	3,7	3,04	(0,72 - 12,8)		
H0-H5 Maladies de l'oeil et de ses annexes	55	1,6	27	1,6	1,17	(0,71 - 1,92)		12	1,7	1,18	(0,61 - 2,29)		12	1,9	1,36	(0,71 - 2,60)		2	0,6	0,58	(0,14 - 2,42)		1	0,83	1,46	(0,20 - 10,7)		
H6-H9 Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde	39	1,1	17	1,0	1,19	(0,64 - 2,23)		7	0,85	1,16	(0,49 - 2,73)		4	0,61	0,76	(0,26 - 2,19)		6	2,2	2,47	(1,00 - 6,12)		0					
I Maladies de l'appareil circulatoire	635	17	250	16	1,02	(0,87 - 1,19)		83	13	0,81	(0,64 - 1,02)		112	18	1,19	(0,97 - 1,47)		50	19	1,24	(0,92 - 1,67)		5	9	0,57	(0,24 - 1,39)		
<i>I70 Athérosclérose</i>	78	2,1	28	1,8	0,88	(0,56 - 1,40)		5	0,73	0,41	(0,16 - 1,02)		13	2,2	1,05	(0,57 - 1,94)		9	3,5	1,55	(0,76 - 3,17)		1	2,2	0,81	(0,11 - 5,88)		
J Maladies de l'appareil respiratoire	293	8,1	156	9,7	1,40	(1,13 - 1,74)	*	48	7,6	1,09	(0,79 - 1,50)		66	11	1,54	(1,16 - 2,04)	*	35	13	1,75	(1,21 - 2,51)	*	7	11	1,50	(0,71 - 3,21)		
K Maladies de l'appareil digestif	821	23	334	21	1,05	(0,92 - 1,21)		137	22	1,08	(0,89 - 1,30)		124	20	1,03	(0,84 - 1,25)		64	21	1,14	(0,88 - 1,48)		9	12	0,71	(0,37 - 1,37)		
<i>K70 Maladie alcoolique du foie</i>	98	2,7	21	1,3	0,52	(0,32 - 0,87)	*	8	1,3	0,42	(0,20 - 0,88)	*	10	1,6	0,68	(0,35 - 1,32)		3	1,3	0,58	(0,18 - 1,85)		0					
<i>K85 Pancréatite aiguë</i>	117	3,1	34	2,3	0,89	(0,59 - 1,35)		11	2,0	0,82	(0,43 - 1,56)		16	2,7	1,05	(0,61 - 1,80)		7	2,1	0,92	(0,42 - 2,01)		0					
L Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	99	2,7	42	2,5	0,93	(0,63 - 1,38)		18	2,9	1,01	(0,59 - 1,71)		18	3,0	1,09	(0,64 - 1,84)		4	1,4	0,47	(0,17 - 1,29)		2	3,8	0,96	(0,23 - 3,94)		
M Maladies du syst. ostéo-articulaire, des muscles et (...)	722	20	573	34	1,80	(1,6 - 2,04)	***	303	46	2,24	(1,94 - 2,6)	***	182	29	1,56	(1,32 - 1,85)	***	68	24	1,28	(0,99 - 1,65)		20	30	1,65	(1,05 - 2,59)	*	
<i>M16 Coxarthrose [arthrose de la hanche]</i>	76	2,1	36	2,2	0,97	(0,63 - 1,49)		15	2,0	0,93	(0,52 - 1,67)		10	1,7	0,73	(0,37 - 1,43)		9	3,6	1,52	(0,74 - 3,11)		2	3,1	1,61	(0,39 - 6,66)		
<i>M51 Atteintes d'autres disques intervertébraux</i>	44	1,2	92	5,6	4,24	(2,85 - 6,30)	***	59	10	6,37	(4,13 - 9,83)	***	25	4,0	3,24	(1,94 - 5,43)	***	6	1,8	1,72	(0,72 - 4,11)		2	2,7	2,52	(0,60 - 10,5)		
<i>M54 Dorsalgies</i>	42	1,2	70	4,1	3,73	(2,44 - 5,71)	***	41	6,2	4,97	(3,08 - 8,03)	***	21	3,4	3,13	(1,80 - 5,43)	**	7	2,4	2,38	(1,04 - 5,44)	*	1	0,8	1,49	(0,20 - 11,0)		
<i>M75 Lésions de l'épaule</i>	83	2,3	44	2,7	1,08	(0,72 - 1,61)		19	2,7	1,08	(0,64 - 1,84)		19	3,1	1,25	(0,74 - 2,11)		3	1,0	0,45	(0,14 - 1,45)		3	5,1	2,09	(0,65 - 6,73)		
N Maladies de l'appareil génito-urinaire	193	5,6	142	7,9	1,49	(1,18 - 1,89)	**	58	7,3	1,41	(1,03 - 1,92)	*	54	8,3	1,55	(1,13 - 2,12)	*	22	7,9	1,40	(0,89 - 2,21)		8	10	2,31	(1,13 - 4,74)	*	
Q Malformations congénitales et (...)	17	0,47	15	0,79	2,34	(1,05 - 5,18)	*	7	0,78	2,50	(0,94 - 6,60)		6	0,93	2,72	(1,00 - 7,41)	*	0					2	2,6	7,09	(1,51 - 33,2)		
R Symptômes, signes et résultats anormaux d'examen (...)	632	18	403	24	1,76	(1,53 - 2,02)	***	176	27	1,94	(1,62 - 2,32)	***	138	22	1,58	(1,30 - 1,91)	***	74	24	1,81	(1,41 - 2,32)	***	15	21	1,61	(0,96 - 2,7)		
<i>R07 Douleur au niveau de la gorge et du thorax</i>	128	3,5	41	2,6	0,94	(0,65 - 1,38)		16	2,6	0,93	(0,54 - 1,60)		16	2,7	0,94	(0,55 - 1,61)		7	2,7	0,93	(0,43 - 2,02)		2	3,5	1,21	(0,3 - 4,93)		
<i>R52 Douleur, non classée ailleurs</i>	10	0,28	116	6,7	24,1	(12,3 - 47,0)	***	76	11	35,6	(17,82 - 71,0)	***	29	4,5	17,9	(8,57 - 37,5)	***	9	2,8	12,1	(4,81 - 30,3)	***	2	2,1	12,6	(2,72 - 58,2)		
S-T Lésions trauma., empoisonnements (...)	2 061	58	755	46	1,08	(0,99 - 1,18)		219	35	0,88	(0,76 - 1,02)		299	49	1,08	(0,96 - 1,23)		167	54	1,18	(1,00 - 1,39)	*	70	95	2,14	(1,68 - 2,72)	***	
<i>S06 Lésion traumatique intracrânienne</i>	160	4,4	43	2,6	0,90	(0,63 - 1,30)		11	1,6	0,65	(0,35 - 1,23)		23	3,8	1,20	(0,76 - 1,89)		8	3,0	0,83	(0,40 - 1,72)		1	1,9	0,45	(0,06 - 3,25)		
<i>S52 Fracture de l'avant-bras</i>	66	1,9	34	2,1	1,20	(0,76 - 1,88)		13	1,9	1,16	(0,62 - 2,18)		15	2,5	1,38	(0,77 - 2,48)		6	2,1	1,15	(0,49 - 2,72)		0					
<i>S82 Fracture de la jambe, y compris la cheville</i>	105	2,9	33	2,0	0,91	(0,59 - 1,38)		11	1,8	0,85	(0,45 - 1,63)		12	2,0	0,84	(0,45 - 1,56)		9	3,0	1,20	(0,59 - 2,42)		1	1,4	0,55	(0,08 - 4,02)		
<i>T42 Intox. par anti-épileptiques, sédatifs, hypno. et anti-parkinsoniens</i>	670	19	245	14	1,13	(0,97 - 1,33)		62	10	0,85	(0,65 - 1,11)		90	14	1,04	(0,83 - 1,30)		69	20	1,51	(1,17 - 1,95)	*	24	30	2,28	(1,51 - 3,45)	**	
<i>T43 Intoxication par médicaments psychotropes, non classés ailleurs</i>	218	6,2	73	4,4	1,03	(0,77 - 1,37)		23	3,4	1,01	(0,64 - 1,57)		27	4,6	0,95	(0,63 - 1,43)		18	5,3	1,13	(0,69 - 1,86)		5	6,6	1,33	(0,54 - 3,25)		
<i>T50 Intoxication par diurétiques et médicaments (...)</i>	78	2,2	36	2,3	1,84	(1,20 - 2,84)	*	10	1,5	1,65	(0,83 - 3,28)		12	2,1	1,51	(0,80 - 2,84)		5	1,6	1,12	(0,45 - 2,83)		9	13	8,46	(4,11 - 17,4)	***	
Z Facteurs influant sur l'état de santé et (...)	2 007	55	617	38	0,89	(0,8 - 0,98)	*	211	33	0,79	(0,68 - 0,92)	*	235	39	0,87	(0,75 - 1,00)	*	138	46	1,06	(0,89 - 1,27)		33	50	1,12	(0,79 - 1,58)		
<i>Z04 Examen et mise en observation pour d'autres raisons</i>	172	4,7	125	7,6	1,46	(1,14 - 1,87)	*	54	7,9	1,55	(1,12 - 2,15)	*	41	6,8	1,27	(0,89 - 1,81)		21	7,5	1,38	(0,86 - 2,19)		9	13	2,71	(1,37 - 5,36)	*	
<i>Z50 Soins impliquant une rééducation</i>	1 628	45	329	21	0,64	(0,56 - 0,72)	***	79	14	0,41	(0																	

Tableau 18. Nombre, incidence standardisée et risque de décès selon le traitement et la dose de Baclofène au cours du temps, parmi les patients *persistants*

	Trait.		Baclofène "hors neurologie" (doses dépendant du temps)																								
	alcool		Toutes doses					< 30 mg/j					30-75 mg/j					75-180 mg/j					≥ 180 mg/j				
	N	Inc.	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p	N	Inc.	HR	IC95%	p
Décès (Tous motifs, données 2009-2015. Par motif, données 2009-2014)																											
Décès tous motifs																											
	385	11	171	10,8	1,31	(1,08 - 1,60)	*	50	7,5	1,00	(0,74 - 1,36)		73	12	1,41	(1,09 - 1,84)	*	36	12	1,50	(1,06 - 2,14)	*	12	18	2,27	(1,27 - 4,07)	*
Décès tous motifs hors hospital																											
	304	8,3	135	8,7	1,40	(1,12 - 1,75)	*	36	5,7	1,00	(0,70 - 1,44)		59	9,9	1,53	(1,15 - 2,05)	*	31	11	1,71	(1,17 - 2,51)	*	9	13	2,24	(1,14 - 4,38)	*
Suicide																											
	97	3,0	27	2,2	1,04	(0,65 - 1,65)		9	1,8	0,99	(0,48 - 2,01)		10	2,1	0,96	(0,49 - 1,88)		6	2,3	1,14	(0,49 - 2,68)		2	4,8	1,65	(0,4 - 6,82)	
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires																											
	2	0,07	3	0,21	6,13	(0,84 - 44,5)		0					3	0,56	17,0	(2,37 - 122)		0					0				
C,D0-D4 Tumeurs																											
	19	0,62	10	0,75	1,41	(0,60 - 3,31)		5	0,85	1,62	(0,56 - 4,67)		5	0,99	1,82	(0,64 - 5,21)		0					0				
<i>C34 Tumeur maligne des bronches et du poumon</i>																											
	8	0,26	4	0,28	1,58	(0,41 - 6,11)		3	0,45	1,58	(0,60 - 11,4)		1	0,20	1,04	(0,12 - 9,09)		0					0				
D5-D8 Maladies du sang et (...)																											
	1	0,04	1	0,07	1,89	(0,09 - 37,6)		0					0					1	0,58	13,2	(0,48 - 364)		0				
E Maladies endocriniennes, nutritionnelles et (...)																											
	7	0,21	0					0					0					0					0				
F Troubles mentaux et du comportement																											
	26	0,84	14	1,24	2,03	(0,98 - 4,19)		5	1,25	1,86	(0,67 - 5,17)		5	1,13	1,79	(0,65 - 4,92)		4	2,0	3,41	(1,12 - 10,4)	*	0				
<i>F10 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool</i>																											
	23	0,74	8	0,72	1,26	(0,52 - 3,04)		2	0,52	0,78	(0,17 - 3,51)		3	0,68	1,17	(0,33 - 4,10)		3	1,5	2,90	(0,82 - 10,3)		0				
G Maladies du système nerveux																											
	7	0,23	9	0,62	2,69	(0,90 - 8,06)		3	0,44	2,01	(0,47 - 8,62)		6	1,12	4,71	(1,44 - 15,4)	*	0					0				
I Maladies de l'appareil circulatoire																											
	36	1,1	13	0,99	1,01	(0,50 - 2,04)		4	0,56	0,76	(0,26 - 2,23)		4	0,91	0,82	(0,28 - 2,39)		3	1,6	1,37	(0,4 - 4,64)		2	3,6	4,27	(0,99 - 18,5)	
<i>I21 Infarctus aigu du myocarde</i>																											
	10	0,31	6	0,49	2,16	(0,69 - 6,79)		1	0,15	0,86	(0,10 - 7,25)		4	0,91	3,71	(1,04 - 13,2)	*	1	0,46	2,15	(0,25 - 18,4)		0				
J Maladies de l'appareil respiratoire																											
	13	0,43	3	0,21	0,54	(0,14 - 2,09)		2	0,27	0,74	(0,15 - 3,62)		1	0,20	0,49	(0,06 - 4,00)		0					0				
K Maladies de l'appareil digestif																											
	20	0,65	7	0,53	0,86	(0,34 - 2,18)		3	0,53	0,83	(0,23 - 2,97)		3	0,62	0,96	(0,27 - 3,4)		1	0,36	0,85	(0,11 - 6,58)		0				
<i>K70 Maladie alcoolique du foie</i>																											
	10	0,32	2	0,17	0,50	(0,10 - 2,5)		1	0,23	0,56	(0,07 - 4,77)		1	0,20	0,66	(0,08 - 5,54)		0					0				
M Maladies du syst. ostéo-articulaire, des muscles et (...)																											
	1	0,04	2	0,17	3,49	(0,26 - 47,7)		1	0,16	4,15	(0,2 - 91,5)		0					1	0,53	9,23	(0,48 - 178)		0				
N Maladies de l'appareil génito-urinaire																											
	0		1	0,09				0					1	0,24				0					0				
Q Malformations congénitales et (...)																											
	0		3	0,23				1	0,13				1	0,20				1	0,35				0				
R Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens (...)																											
	48	1,5	26	2,1	1,67	(0,98 - 2,84)		4	0,67	0,69	(0,24 - 1,96)		15	3,3	2,38	(1,28 - 4,45)	*	4	2,0	1,39	(0,49 - 4,00)		3	4,0	4,85	(1,46 - 16,1)	*
<i>R09 Autres symptômes et signes relatifs aux appareils circul. et respi.</i>																											
	12	0,37	4	0,31	1,41	(0,40 - 4,92)		1	0,11	0,83	(0,10 - 6,94)		2	0,46	1,80	(0,37 - 8,78)		1	0,58	2,26	(0,27 - 19,1)		0				
<i>R99 Autres causes de mortalité mal définies et non précisées</i>																											
	28	0,89	19	1,6	1,90	(1,00 - 3,64)		2	0,40	0,55	(0,13 - 2,4)		12	2,6	2,94	(1,41 - 6,11)	*	3	1,4	1,57	(0,46 - 5,37)		2	2,9	4,90	(1,13 - 21,3)	
V-W-X-Y Causes externes de morbidité et de mortalité																											
	156	4,9	46	3,7	1,06	(0,74 - 1,52)		12	2,3	0,78	(0,43 - 1,44)		18	3,7	1,04	(0,63 - 1,73)		14	5,8	1,60	(0,9 - 2,83)		2	4,8	0,99	(0,24 - 4,02)	
<i>V89 Accident avec un véhicule avec ou sans moteur (...)</i>																											
	10	0,30	0					0					0					0					0				
<i>X59 Exposition à des facteurs, sans précision</i>																											
	7	0,22	4	0,37	1,95	(0,50 - 7,64)		0					3	0,71	3,47	(0,8 - 15,1)		1	0,41	1,94	(0,21 - 17,6)		0				
<i>X64 Auto-intoxication par des médicaments et substances bio. (...)</i>																											
	16	0,52	10	0,81	2,49	(1,04 - 5,98)	*	1	0,13	0,85	(0,11 - 6,68)		4	0,82	2,41	(0,76 - 7,62)		4	1,5	4,26	(1,31 - 13,8)	*	1	2,4	4,52	(0,57 - 35,8)	
<i>X70 Lésion auto-infligée par pendaison, strangulation et suffocation</i>																											
	59	1,8	7	0,64	0,43	(0,19 - 0,99)	*	4	1,1	0,73	(0,25 - 2,07)		1	0,24	0,15	(0,02 - 1,14)		1	0,35	0,30	(0,04 - 2,2)		1	2,4	1,29	(0,17 - 9,49)	
Inconnu (Décès SNIIRAM - CépIdc non appariés)																											
	7	0,21	6	0,51	2,62	(0,76 - 8,97)		2	0,45	2,55	(0,47 - 13,7)		0					2	0,70	4,24	(0,77 - 23,3)		2	4,2	18,6	(3,38 - 103)	

Réf. pour le calcul des HR : trait. des prob. d'alcool avec AMM. Incidence standardisée sur la structure d'âge décennale et de genre de la cohorte, exprimée en nb. évnt. pour 1000 p-a. Les HR significatifs et associés à plus de 2 événements pour un traitement donné sont signalés en gras. p-value : *** < 0,0001 ; ** < 0,001 ; * < 0,05.

Tableau 19. Risques (Hazard Ratio) d'hospitalisation et de décès selon le traitement et la dose de Baclofène au cours du temps, parmi les patients persistants.

	Réf. Acamprostate						Réf. Naltrexone						Réf. Nalméfène									
	Naltrexone	Nalméfène	Baclofène "hors neuro."				Acamprostate	Naltrexone	Baclofène "hors neuro."				Acamprostate	Naltrexone	Baclofène "hors neuro."							
			Tot.	<30	30	75			>=	Tot.	<30	30			75	>=	Tot.	<30	30	75	>=	
Hospitalisation ou Décès	0,77	0,86	1,05	1,00	1,04	1,06	1,36	1,30	1,11	1,36	1,31	1,36	1,39	1,77	1,17	0,90	1,22	1,17	1,22	1,23	1,25	1,59
Hospitalisation																						
Hospitalisation tous motifs	0,77	0,86	1,04	1,01	1,04	1,06	1,34	1,30	1,12	1,35	1,31	1,34	1,37	1,74	1,16	0,90	1,21	1,17	1,21	1,23	1,25	1,56
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires	1,15	0,86	2,11	2,08	1,96	1,67	6,07	0,87	0,75	1,84	1,81	1,71	1,45	5,29	1,16	1,33	2,46	2,42	2,27	1,94	7,06	
C,D0-D4 Tumeurs	0,83	0,65	0,90	0,91	0,87	0,90	0,95	1,20	0,78	1,08	1,10	1,05	1,08	1,15	1,55	1,29	1,39	1,42	1,35	1,39	1,48	
D5-D8 Maladies du sang et (...)	0,65	1,46	0,73	0,75	0,27	1,97		1,55	2,25	1,13	1,16	0,42	3,03		0,69	0,45	0,51	0,51	0,18	1,35		
E Maladies endocriniennes, nutritionnelles et (...)	0,78	0,69	1,04	1,25	0,97	0,75	0,68	1,28	0,89	1,33	1,61	1,25	0,97	0,87	1,45	1,13	1,49	1,82	1,41	1,09	0,99	
F Troubles mentaux et du comportement	0,69	0,80	0,71	0,52	0,79	0,77	1,16	1,45	1,15	1,03	0,75	1,14	1,12	1,68	1,26	0,87	0,89	0,65	0,99	0,97	1,45	
F10 Troubles mentaux et du comport. liés à l'utilisation d'alcool	0,68	0,78	0,66	0,47	0,74	0,76	1,01	1,48	1,15	0,98	0,70	1,09	1,11	1,48	1,28	0,87	0,85	0,60	0,95	0,97	1,29	
F32 Épisodes dépressifs	0,67	1,19	0,56	0,47	0,66	0,54	0,48	1,50	1,79	0,84	0,70	0,99	0,81	0,71	0,84	0,56	0,47	0,39	0,56	0,45	0,40	
G Maladies du système nerveux	0,82	0,56	2,34	2,44	2,33	1,97	3,03	1,22	0,68	2,86	2,98	2,85	2,40	3,71	1,80	1,47	4,18	4,38	4,18	3,53	5,45	
G40 Épilepsie	0,74	0,77	0,83	0,61	0,77	0,60	4,01	1,36	1,04	1,13	0,83	1,04	0,81	5,43	1,31	0,96	1,09	0,80	1,00	0,78	5,23	
G55 Compression des racines et des plexus nerveux (...)	0,86	0,43	3,17	3,39	2,98	3,10	2,79	1,16	0,51	3,69	3,94	3,46	3,60	3,24	2,30	1,98	7,27	7,80	6,85	7,12	6,41	
H0-H5 Maladies de l'oeil et de ses annexes	1,32	1,46	1,32	1,32	1,53	0,66	1,65	0,76	1,10	0,99	1,00	1,16	0,50	1,25	0,69	0,91	0,90	0,91	1,05	0,45	1,13	
H6-H9 Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde	0,64	1,18	1,09	1,06	0,70	2,26		1,57	1,84	1,71	1,66	1,09	3,55		0,85	0,54	0,94	0,90	0,59	1,92		
I Maladies de l'appareil circulatoire	0,85	1,16	1,00	0,79	1,17	1,22	0,56	1,17	1,36	1,17	0,92	1,37	1,43	0,66	0,86	0,74	0,87	0,68	1,01	1,05	0,49	
I70 Athérosclérose	0,74	1,09	0,83	0,39	1,00	1,47	0,77	1,36	1,47	1,14	0,52	1,35	1,99	1,04	0,92	0,68	0,78	0,36	0,92	1,35	0,71	
J Maladies de l'appareil respiratoire	0,62	0,70	1,22	0,95	1,34	1,51	1,30	1,62	1,14	1,97	1,54	2,16	2,44	2,10	1,42	0,88	1,75	1,36	1,91	2,15	1,85	
K Maladies de l'appareil digestif	0,82	1,06	1,01	1,03	0,98	1,09	0,68	1,22	1,29	1,23	1,26	1,20	1,33	0,82	0,95	0,78	0,96	0,98	0,93	1,03	0,64	
K70 Maladie alcoolique du foie	0,47	0,91	0,46	0,36	0,59	0,50		2,13	1,95	0,97	0,78	1,26	1,07		1,09	0,51	0,50	0,40	0,64	0,55		
K85 Pancréatite aiguë	0,93	0,98	0,88	0,80	1,03	0,90		1,08	1,06	0,94	0,87	1,11	0,97		1,02	0,94	0,89	0,82	1,04	0,92		
L Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	1,06	0,67	0,91	0,99	1,07	0,46	0,94	0,94	0,63	0,86	0,93	1,00	0,43	0,88	1,48	1,58	1,35	1,47	1,58	0,68	1,39	
M Maladies du syst. ostéo-articulaire, des muscles et (...)	0,96	1,02	1,79	2,23	1,55	1,27	1,64	1,04	1,06	1,86	2,32	1,61	1,32	1,70	0,98	0,94	1,73	2,18	1,52	1,24	1,60	
M16 Coxarthrose (arthrose de la hanche)	1,09	0,88	0,98	0,94	0,73	1,53	1,62	0,92	0,81	0,90	0,87	0,67	1,41	1,49	1,13	1,23	1,12	1,07	0,83	1,74	1,84	
M51 Atteintes d'autres disques intervertébraux	0,84	0,87	4,02	6,03	3,07	1,63	2,38	1,18	1,03	4,76	7,14	3,64	1,93	2,82	1,15	0,97	4,55	6,92	3,52	1,87	2,73	
M54 Dorsalgies	0,85	0,92	3,56	4,74	2,98	2,26	1,42	1,17	1,09	4,18	5,59	3,51	2,67	1,67	1,09	0,92	3,78	5,14	3,23	2,46	1,54	
M75 Lésions de l'épaule	0,85	0,78	1,02	1,02	1,18	0,42	1,96	1,18	0,92	1,19	1,20	1,39	0,50	2,31	1,28	1,09	1,30	1,31	1,51	0,54	2,51	
N Maladies de l'appareil génito-urinaire	1,36	1,00	1,64	1,55	1,71	1,56	2,56	0,73	0,74	1,21	1,14	1,25	1,14	1,88	1,00	1,36	1,65	1,54	1,70	1,55	2,56	
Q Malformations congénitales et (...)	1,20		2,37	2,53	2,74		7,13	0,83		1,96	2,11	2,28		5,94								
R Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens (...)	0,87	1,27	1,74	1,91	1,56	1,79	1,58	1,15	1,47	2,00	2,20	1,80	2,06	1,83	0,79	0,68	1,36	1,50	1,22	1,40	1,25	
R07 Douleur au niveau de la gorge et du thorax	0,93	0,64	0,89	0,88	0,89	0,88	1,14	1,08	0,69	0,96	0,95	0,96	0,94	1,23	1,57	1,46	1,40	1,38	1,40	1,37	1,79	
R52 Douleur, non classée ailleurs	0,91		22,2	32,7	16,5	11,1	11,6	1,10		24,4	36,0	18,2	12,2	12,7								
S-T Lésions trauma., empoisonnements (...)	0,73	0,78	0,97	0,80	0,98	1,06	1,92	1,37	1,07	1,34	1,09	1,34	1,45	2,62	1,28	0,94	1,26	1,02	1,25	1,36	2,46	
S06 Lésion traumatique intracrânienne	0,94	0,88	0,88	0,64	1,17	0,81	0,44	1,06	0,94	0,93	0,68	1,24	0,86	0,47	1,13	1,07	1,00	0,73	1,32	0,92	0,50	
S52 Fracture de l'avant-bras	0,85	0,77	1,12	1,09	1,29	1,07		1,17	0,90	1,31	1,28	1,51	1,26		1,30	1,11	1,46	1,42	1,68	1,40		
S82 Fracture de la jambe, y compris la cheville	0,76	0,96	0,84	0,80	0,79	1,11	0,52	1,32	1,26	1,11	1,05	1,03	1,46	0,68	1,04	0,79	0,88	0,83	0,82	1,16	0,54	
T42 Intox. par anti-épilep., sédatifs, hypno. et anti-parkinsoniens	0,67	0,68	0,99	0,74	0,90	1,31	1,97	1,50	1,02	1,47	1,11	1,34	1,94	2,94	1,46	0,98	1,45	1,09	1,32	1,91	2,88	
T43 Intoxication par médic. psychotropes, non classés ailleurs	1,21	0,73	1,07	1,04	0,98	1,18	1,38	0,83	0,61	0,88	0,86	0,81	0,97	1,14	1,36	1,65	1,46	1,42	1,34	1,61	1,88	
T50 Intoxication par diurétiques et médicaments (...)	0,64		1,49	1,35	1,23	0,91	6,80	1,56		2,33	2,10	1,91	1,41	10,6								
Z Facteurs influant sur l'état de santé et (...)	0,71	0,75	0,79	0,71	0,78	0,95	1,00	1,42	1,06	1,12	1,00	1,10	1,34	1,41	1,33	0,94	1,06	0,95	1,04	1,27	1,33	
Z04 Examen et mise en observation pour d'autres raisons	1,00	0,96	1,45	1,54	1,26	1,37	2,70	1,00	0,96	1,45	1,55	1,27	1,37	2,70	1,04	1,04	1,51	1,61	1,32	1,43	2,81	
Z50 Soins impliquant une rééducation	0,69	0,75	0,57	0,37	0,61	0,87	0,55	1,46	1,10	0,82	0,53	0,88	1,26	0,81	1,33	0,91	0,75	0,49	0,81	1,15	0,73	
Décès (Tous motifs, données 2009-2015. Par motif, données 2009-2014)																						
Décès tous motifs	0,68	0,71	1,16	0,89	1,26	1,33	2,01	1,49	1,06	1,73	1,33	1,86	1,97	2,98	1,40	0,95	1,65	1,26	1,77	1,87	2,82	
Décès tous motifs hors hospital	0,63	0,59	1,22	0,87	1,33	1,48	1,93	1,58	0,93	1,93	1,38	2,10	2,33	3,05	1,70	1,08	2,09	1,49	2,26	2,51	3,28	
Suicide	0,36		0,83	0,79	0,76	0,90	1,30	2,78		2,30	2,20	2,12	2,51	3,61								
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires	2,19		8,33		23,5			0,47		3,93		10,7										
C,D0-D4 Tumeurs	0,83		1,35	1,55	1,73			1,20		1,61	1,86	2,09										
C34 Tumeur maligne des bronches et du poumon	1,07		1,60	2,67	1,06			0,92		1,48	2,49	0,99										
D5-D8 Maladies du sang et (...)			0,97		6,92																	
E Maladies endocriniennes, nutritionnelles et (...)	0,53							1,90														
F Troubles mentaux et du comportement	0,39		1,69	1,56	1,49	2,83		2,56		4,32	3,98	3,81	7,22									
F10 Troubles mentaux et du comport. liés à l'utilisation d'alcool	0,31		1,03	0,65	0,96	2,38		3,21		3,32	2,07	3,08	7,63									
G Maladies du système nerveux	1,27		2,84	2,12	4,98			0,79		2,24	1,68	3,93										
I Maladies de l'appareil circulatoire	0,85		0,97	0,72	0,78	1,30	4,08	1,18		1,14	0,85	0,92	1,54	4,81								
I21 Infarctus aigu du myocarde	0,77		2,03	0,81	3,48	2,02		1,29		2,62	1,04	4,50	2,61									

Tableau 20. Nombre, incidence standardisée et risque d'hospitalisation et de décès selon le traitement et la dose de Baclofène au cours du temps, parmi les patients *persistants, ayant eu un antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool*

	Trait. alcool		Baclofène "hors neurologie" (doses dépendant du temps)														
	N	Inc.	Toutes doses			<30 mg/j		30-75 mg/j		75-180 mg/j		≥ 180 mg/j					
			N	Inc.	HR	N	Inc.	HR	N	Inc.	HR	N	Inc.	HR			
Hospitalisation ou Décès	4 835	558	1 314	595	1,16	318	595	1,10	556	587	1,12	334	578	1,18	106	877	1,63
Hospitalisation																	
Hospitalisation tous motifs	4 679	540	1 268	574	1,15	307	576	1,10	533	563	1,11	327	567	1,19	101	843	1,60
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires	15	1,7	8	3,6	2,44	4	8,9	4,25	2	2,1	1,39	0			2	17	12,9
C,D0-D4 Tumeurs	122	14	29	13	1,11	8	14	1,04	11	12	0,96	8	14	1,42	2	23	1,62
D5-D8 Maladies du sang et (...)	21	2,4	3	1,3	0,75	0			0			3	7	3,43	0		
E Maladies endocriniennes, nutritionnelles et (...)	91	11	17	7,9	0,82	6	12	1,10	9	9,7	1,00	1	1,3	0,19	1	5,2	0,92
F Troubles mentaux et du comportement	1 473	170	371	167	1,05	84	162	0,95	166	175	1,07	90	153	1,02	31	257	1,51
F10 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool	1 236	143	303	137	1,04	70	134	0,95	138	145	1,08	70	123	0,97	25	208	1,50
F32 Épisodes dépressifs	111	13	14	6,2	0,54	2	3,3	0,32	6	6,1	0,53	4	6,0	0,60	2	11	1,22
G Maladies du système nerveux	132	15	46	21	1,65	15	29	2,11	13	14	1,08	11	20	1,56	7	54	4,40
G40 Épilepsie	85	9,8	17	7,7	0,96	6	13	1,40	5	5,3	0,65	2	3,5	0,42	4	31	3,86
G55 Compression des racines et des plexus nerveux (...)	8	0,9	8	3,6	4,86	3	6,5	7,19	2	2,2	2,80	2	4,0	4,83	1	12	9,86
H0-H5 Maladies de l'oeil et de ses annexes	16	1,8	5	2,2	1,44	2	2,5	1,74	2	2,1	1,23	1	1,9	1,74	0		
H6-H9 Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde	14	1,6	1	0,5	0,36	1	1,9	1,38	0			0			0		
I Maladies de l'appareil circulatoire	197	23	57	27	1,33	7	12	0,57	30	32	1,60	17	37	1,79	3	42	1,45
I70 Athérosclérose	24	2,7	6	2,8	1,17	0			3	3,2	1,38	3	6,1	2,65	0		
I Maladies de l'appareil respiratoire	124	14	43	20	1,44	9	16	1,11	20	21	1,53	11	20	1,59	3	25	1,80
K Maladies de l'appareil digestif	275	32	72	33	1,21	18	34	1,15	31	33	1,19	21	36	1,45	2	18	0,59
K70 Maladie alcoolique du foie	26	3,0	4	1,9	0,65	0	4,0	0,50	5	5,4	0,71	6	9	1,47	0		
K85 Pancréatite aiguë	69	7,9	13	5,9	0,81	2	4,0	0,50	5	5,4	0,71	6	9	1,47	0		
L Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	32	3,7	5	2,2	0,65	1	2,5	0,54	3	3,1	0,94	1	1,3	0,47	0		
M Maladies du syst. ostéo-articulaire, des muscles et (...)	206	24	59	27	1,23	23	40	1,80	18	19	0,86	11	22	0,94	7	56	2,65
M16 Coxarthrose [arthrose de la hanche]	25	2,9	4	1,8	0,63	2	2,5	1,14	0			1	2,1	0,70	1	5,2	3,35
M51 Atteintes d'autres disques intervertébraux	11	1,3	3	1,4	0,91	1	1,18	1	1,1	0,71	0				1	12	4,79
M54 Dorsalgies	15	1,7	2	0,9	0,55	0			1	1,0	0,61	1	2,1	1,30	0		
M75 Lésions de l'épaule	23	2,6	4	1,7	0,87	2	3,5	1,70	0			2	4,0	1,73	0		
N Maladies de l'appareil génito-urinaire	48	5,6	13	5,8	1,02	3	5,0	0,87	7	7,4	1,23	3	4,7	1,01	0		
Q Malformations congénitales et (...)	3	0,35	0			0			0			0			0		
R Symptômes, signes et résultats anormaux (...)	236	27	71	32	1,28	15	27	1,03	27	29	1,11	24	40	1,80	5	35	1,62
R07 Douleur au niveau de la gorge et du thorax	44	5,0	6	2,8	0,53	1	1,9	0,34	3	2,8	0,60	1	2,1	0,36	1	5,8	1,59
R52 Douleur, non classée ailleurs	4	0,46	4	1,8	6,41	1	1	4,6	2	1,9	7,25	0			1	5,2	35,8
S-T Lésions trauma., empoisonnements (...)	879	102	286	127	1,35	72	137	1,43	114	121	1,24	73	119	1,29	27	210	2,04
S06 Lésion traumatique intracrânienne	64	7,4	23	10,4	1,60	4	7,1	1,11	13	14	2,07	6	12	1,65	0		
S52 Fracture de l'avant-bras	19	2,2	5	2,2	0,93	1	1,5	0,84	3	3,3	1,33	1	2	0,65	0		
S82 Fracture de la jambe, y compris la cheville	48	5,5	17	7,8	1,36	5	9,7	1,61	4	4,5	0,75	8	14	2,47	0		
T42 Intox. par anti-épilep., sédatifs, hypno. et anti-parkinsoniens	310	36	109	48	1,44	20	38	1,15	40	41	1,22	37	56	1,80	12	80	2,51
T43 Intoxication par médic. psychotropes, non classés ailleurs	104	12	30	13	1,12	5	8,5	0,86	16	17	1,39	7	10	0,93	2	23	1,05
T50 Intoxication par diurétiques et médicaments (...)	41	4,8	19	8,7	2,43	7	13	3,99	8	9	2,38	1	1,9	0,46	3	25	5,62
Z Facteurs influant sur l'état de santé et (...)	795	92	182	83	0,98	39	73	0,82	80	84	0,98	52	90	1,14	11	100	1,04
Z04 Examen et mise en observation pour d'autres raisons	50	5,7	15	6,9	1,19	4	6,7	1,19	6	6,8	1,09	4	7,2	1,32	1	7,8	1,42
Z50 Soins impliquant une rééducation	662	76	138	63	0,90	29	55	0,74	57	60	0,84	46	79	1,22	6	52	0,69
Décès (Tous motifs, données 2009-2015. Par motif, données 2009-2014)																	
Décès tous motifs	156	18	46	21	1,37	11	19	1,28	23	24	1,55	7	11	0,84	5	34	2,72
Décès tous motifs hors hospital	128	15	39	18	1,48	10	18	1,51	18	19	1,54	7	11	1,07	4	26	2,75
Suicide	42	5,5	5	2,9	0,77	0			4	5,6	1,37	1	2,0	0,63	0		
A-B Certaines maladies infectieuses et parasitaires	1	0,13	0			0			0			0			0		1,04
C,D0-D4 Tumeurs	5	0,65	1	0,6	0,75	1	1,6	3,17	0			0			0		
C34 Tumeur maligne des bronches et du poumon	2	0,26	0			0			0			0			0		
D5-D8 Maladies du sang et (...)	0		0			0			0			0			0		
E Maladies endocriniennes, nutritionnelles et (...)	2	0,26	0			0			0			0			0		
F Troubles mentaux et du comportement	10	1,3	6	3,6	4,76	2	4,9	5,56	4	5,4	6,95	0			0		
F10 Troubles mentaux et du comport. liés à l'utilisation d'alcool	9	1,2	5	3,0	5,09	2	4,9	7,14	3	4,1	6,53	0			0		
G Maladies du système nerveux	5	0,66	1	0,6	0,59	0			1	1,3	1,29	0			0		
I Maladies de l'appareil circulatoire	17	2,2	1	0,51	0,23	0			0			0			1	10	4,98
I21 Infarctus aigu du myocarde	3	0,40	0			0			0			0			0		
J Maladies de l'appareil respiratoire	4	0,52	1	0,6	1,69	0			1	1,3	3,65	0			0		
K Maladies de l'appareil digestif	7	0,92	3	1,7	1,33	0			2	2,7	2,00	1	1,7	1,95	0		
K70 Maladie alcoolique du foie	4	0,52	1	0,60	1,29	0			1	1,3	3,00	0			0		
M Maladies du syst. ostéo-articulaire (...)	0		1	0,63		0			0			1	2,8		0		
N Maladies de l'appareil génito-urinaire	0		0			0			0			0			0		
Q Malformations congénitales et (...)	0		0			0			0			0			0		
R Symptômes, signes et résultats anormaux (...)	19	2,5	7	3,8	2,12	1	1,6	1,20	2	2,4	1,38	2	4,3	2,41	2	16	11,7
R09 Autres symptômes relatifs aux appareils circul. et respi.	6	0,78	0			0			0			0			0		
R99 Autres causes de mortalité mal définies et non précisées	10	1,3	6	3,3	2,26	1	1,6	1,50	2	2,4	1,66	2	4,3	2,98	1	9,0	8,43
V-W-X-Y Causes externes de morbidité et de mortalité	69	9,1	15	8,4	1,10	2	4,0	0,57	11	15	1,83	2	3,7	0,59	0		
V89 Accident avec un véhicule avec ou sans moteur (...)	4	0,52	0			0			0			0			0		
X59 Exposition à des facteurs, sans précision	4	0,52	3	1,8	2,57	0			3	4,2	5,80	0			0		
X64 Auto-intoxication par des médicaments et substances bio. (...)	11	1,4	3	1,6	1,91	0			2	2,4	2,77	1	2,0	2,48	0		
X70 Lésion auto-infligée par pendaison, strangulation (...)	23	3,0	1	0,65	0,22	0			1	1,9	0,51	0			0		
Inconnu (Décès SNIIRAM - CépIdc non apparés)	3	0,40	1	0,51	1,04	0			0			0			1	10	20,1

Réf. pour le calcul des HR : trait. des prob. d'alcool avec AMM. Incidence standardisée sur la structure d'âge décennale et de genre de la cohorte, exprimée en nb. événement pour 1000 p-a. Les HR significatifs et associés à plus de 2 événements pour un traitement donné sont signalés en gras. p-value : *** <0,0001 ; ** <0,001 ; * <0,05.

Tableau 21. Impact des cofacteurs sur le risque de survenue de décès et d'hospitalisation des patients *persistants*

	Décès			Hospitalisation		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Classes d'âge (réf. < 30 ans)						
30 - 40 ans	2,19	(1,13 - 4,24)	*	0,82	(0,77 - 0,88)	***
40 - 50 ans	2,75	(1,45 - 5,21)	**	0,79	(0,74 - 0,85)	***
50 - 60 ans	3,39	(1,79 - 6,42)	***	0,81	(0,75 - 0,86)	***
60 - 70 ans	4,73	(2,47 - 9,07)	***	0,83	(0,77 - 0,89)	***
Genre : Homme (réf. Femme)	1,70	(1,40 - 2,07)	***	1,01	(0,97 - 1,04)	
Année d'inclusion (en continu)	0,95	(0,91 - 1,00)	*	0,98	(0,97 - 0,99)	***
Indice de défavorisation (réf. 1 : plus favorisé)						
2	1,30	(0,96 - 1,77)		1,15	(1,09 - 1,22)	***
3	1,24	(0,91 - 1,68)		1,20	(1,13 - 1,26)	***
4	1,23	(0,91 - 1,66)		1,25	(1,18 - 1,32)	***
5 (plus défavorisé)	1,31	(0,97 - 1,76)		1,30	(1,23 - 1,37)	***
DOM (indice non dispo.)	0,67	(0,25 - 1,85)		1,14	(0,99 - 1,31)	
Patients selon la spécialité du médecin initiant le traitement (réf. Médecin généraliste)						
Médecin salarié	0,97	(0,80 - 1,19)		1,15	(1,11 - 1,19)	***
Psychiatre	0,71	(0,51 - 0,99)	*	0,86	(0,81 - 0,91)	***
Hospit. faisant mention d'un prob. d'alcool	1,82	(1,52 - 2,19)	***	1,93	(1,86 - 2,00)	***
Traitements psychiatriques dans l'année précédant et jusqu'à 2 mois après l'initiation						
Psycholeptique	1,65	(1,33 - 2,03)	***	1,10	(1,06 - 1,15)	***
Anxiolytique	1,32	(1,08 - 1,61)	**	1,28	(1,23 - 1,33)	***
Hypnotique	1,43	(1,19 - 1,73)	***	1,28	(1,24 - 1,33)	***
Antidépresseur	1,30	(1,08 - 1,56)	**	1,22	(1,18 - 1,26)	***
Score de Charlson (réf. Score 0 sans pathologie)						
Score 0 (avec pathologies)	1,27	(0,94 - 1,72)		1,40	(1,32 - 1,49)	***
Score 1	1,16	(0,92 - 1,47)		1,34	(1,28 - 1,40)	***

p-value : *** <0,0001 ; ** <0,001 ; * <0,05. HR significatifs en gras.