



HAL
open science

Intoxications aiguës par baclofène : étude rétrospective descriptive d'une série de 28 cas à la Réunion et revue de littérature

Benoit Baron

► **To cite this version:**

Benoit Baron. Intoxications aiguës par baclofène : étude rétrospective descriptive d'une série de 28 cas à la Réunion et revue de littérature . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01178491

HAL Id: dumas-01178491

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01178491>

Submitted on 20 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse n° 44

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 avril 2015

Par Benoit BARON

Né le 19/03/1982 à PAU (64)

**INTOXICATIONS AIGUES PAR BACLOFENE : ETUDE
RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE D'UNE SERIE DE 28 CAS A LA
REUNION ET REVUE DE LITTERATURE**

Directeur de thèse

Docteur Pascal BAUDON

Membres du jury

Mr le Professeur Xavier COMBES.....Président du jury

Mr le Professeur François SZTARK.....Rapporteur de thèse

Mr le Professeur Peter VON THEOBALD.....Examineur

Mr le Docteur Bertrand GUIHARD.....Examineur

Mr le Docteur Pascal BAUDON.....Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Xavier COMBES pour la confiance qu'il m'a accordée ces deux dernières années, ainsi que pour avoir accepté d'être le directeur de jury de cette thèse.

Je remercie le Professeur François SZTARK pour les conseils avisés, et la disponibilité dont il a fait preuve en tant que rapporteur extérieur de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Peter VON THEOBALD pour avoir accepté d'être présent en tant qu'examinateur, en ce jour particulièrement important pour moi.

Je remercie le Docteur et avant tout ami Pascal BAUDON, directeur de thèse, pour avoir bien voulu me suivre dans ce travail et pour toute cette disponibilité incomparable dont il a fait preuve. Tu as le cœur sur la main et les qualités d'un excellent médecin, surtout ne change pas.

Mes remerciements vont également au Docteur Bertrand GUIHARD pour sa présence en tant qu'examinateur, son implication dans le service des urgences de Saint Denis ainsi que pour les conseils dispensés.

Je remercie Mme Agnès CADIVEL pour tout le travail effectué au sein du réseau de toxicovigilance Réunionnais et toutes ces données que je n'aurai pu obtenir aussi rapidement sans son inestimable soutien.

Je remercie ma compagne Audrey pour sa patience, son soutien et ses encouragements, dans les meilleurs moments comme dans les pires. Puisse cet instant faire en sorte de pouvoir partager plus de temps ensemble et marquer le début de nouvelles aventures.

Je remercie ma mère, toujours présente, à l'écoute malgré ces 10000 km qui nous séparent. Qu'il soit là aurait été mon vœux le plus cher. Je suis plus que jamais conscient que je vous dois tout ce que j'ai été, suis et serai.

Table des matières

<u>TABLE DES ABREVIATIONS</u>	7
<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>PRODUIT EN CAUSE : LE BACLOFENE</u>	9
1. <u>Histoire d'une molécule</u>	9
1.1. <u>Indication historique du baclofène</u>	9
1.2. <u>Indication du baclofène dans la lutte contre l'alcool-dépendance</u>	9
1.2.1. Au niveau international	
1.2.2. En France : une prise de conscience tardive	
2. <u>Données de toxicovigilance</u>	11
2.1. <u>Evolution des prescriptions de baclofène</u>	11
2.1.1. En France	
2.1.2. Sur l'île de la Réunion	
2.2. <u>Données épidémiologiques des cas d'exposition au baclofène</u>	14
2.2.1. Les circonstances d'expositions et leur sévérité au plan national	
2.2.2. Age et sexe des cas exposés	
2.2.3. Cas d'exposition avec association à d'autres thérapeutiques ou toxiques	
2.2.4. Les risques de décès liés aux cas d'exposition	
3. <u>Pharmacologie</u>	17
3.1. <u>Mode d'action</u>	17
3.2. <u>Présentation commerciale</u>	18
3.3. <u>Pharmacocinétique</u>	18
3.3.1. Absorption	
3.3.2. Distribution	
3.3.3. Elimination	

3.4. <u>Indications et posologies respectives</u>	19
3.4.1. Posologies dans l'indication de lutte contre la spasticité	
3.4.2. Posologies dans l'indication de lutte contre l'alcool-dépendance	
3.5. <u>Contre-indications et effets indésirables</u>	20
3.5.1. Contre-indications absolues	
3.5.2. Contre-indications relatives et liées à la RTU	
3.5.3. Effets indésirables rapportés	
3.6. <u>Intoxications et signes liés au surdosage en baclofène</u>	23
3.7. <u>Relations entre dose supposée ingérée (DSI) et toxicité</u>	23
3.8. <u>Moyens de lutte et outils diagnostiques en cas d'intoxication aigue</u>	24
3.8.1. <u>Éléments de cinétique toxicologique à prendre en compte</u>	25
3.8.2. <u>Outils diagnostiques et pronostiques</u>	25
3.8.2.1. Dosages plasmatiques de baclofène	
3.8.2.2. Apports de l'électroencéphalogramme	
3.8.2.3. Apports de l'imagerie cérébrale	
3.8.3. <u>Moyens thérapeutiques</u>	27
3.8.3.1. Moyens de décontamination digestive	
3.8.3.2. Moyens d'élimination du toxique	
3.8.3.3. Traitements symptomatiques de l'intoxication et surveillance du patient	
3.8.4. <u>Syndrome de sevrage au baclofène</u>	31
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	34
1. <u>Définitions</u>	34
2. <u>Moyens de recueil des données</u>	35
2.1. <u>Les centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV)</u>	35
2.2. <u>Le réseau Réunionnais</u>	36
2.2.1. Création d'un réseau de toxicovigilance	
2.2.2. Objectifs du réseau réunionnais	

2.3.	<u>Extraction des cas exposés au baclofène</u>	37
3.	<u>Exploitation des données</u>	38
	<u>RESULTATS</u>	40
1.	<u>Données épidémiologiques</u>	40
1.1.	<u>Evolution temporelle de l'ensemble des cas d'exposition recensés</u>	40
1.2.	<u>Evolution temporelle des cas d'exposition plausibles</u>	41
1.3.	<u>Répartition géographique de la prise en charge initiale des cas d'exposition plausibles recensés</u>	42
1.4.	<u>Age moyen et sex-ratio des cas exposés</u>	42
1.5.	<u>Antécédents médicaux et modes d'exposition des cas plausibles</u>	43
1.6.	<u>Autres molécules associées lors des expositions plausibles</u>	43
2.	<u>Dose supposée ingérée (DSI)</u>	44
3.	<u>Signes cliniques présents lors des premières heures de prise en charge</u>	45
4.	<u>Relation entre symptômes initiaux et DSI rapportées</u>	46
5.	<u>Orientation initiale des cas exposés plausibles</u>	48
5.1.	<u>Cas ayant bénéficié d'une prise en charge réanimatoire</u>	48
5.2.	<u>Durée de ventilation et d'hospitalisation chez les cas réanimatoires</u>	49
6.	<u>Mortalité liée aux expositions par baclofène</u>	49
	<u>DISCUSSION</u>	50
1.	<u>Intérêts et limites de l'étude</u>	50
1.1.	<u>Intérêts de l'étude</u>	50
1.2.	<u>Limites et biais de l'étude</u>	50
2.	<u>Données épidémiologiques</u>	51

2.1. <u>Evolution temporelle et répartition géographique des cas d'exposition recensés à la Réunion</u>	51
2.2. <u>Age et sexe des cas exposés plausibles</u>	52
2.3. <u>Contextes d'exposition et antécédents des cas exposés plausibles</u>	52
2.4. <u>Autres substances associées à la prise de baclofène</u>	53
3. <u>Symptomatologie observée et DSI</u>	54
4. <u>Devenir des cas exposés</u>	55
<u>CONCLUSION</u>	56
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	57
<u>ANNEXES</u>	62

Table des abréviations

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Devenue ANSM

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence régionale de santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAPTIV : Centre antipoison et de toxicovigilance

CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance

CIRE OI : Cellule interrégionale d'épidémiologie Océan Indien

CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CVAGS : Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire

DGS : Direction générale de la santé

DSI : Dose supposée ingérée

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

GABA : Acide gamma-amino-butérique

INVS : Institut national de veille sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

SEP : Sclérose en plaque

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

INTRODUCTION

L'alcoolisme sur l'île de la Réunion, comme au niveau national, constitue un véritable problème de santé publique. La Réunion se place parmi les régions françaises les plus à risque en termes de morbidité et de mortalité liées à l'alcool. Ainsi on estime, en moyenne, que près de 250 décès par an seraient directement liés à l'alcool à la Réunion, soit un taux standardisé de décès presque deux fois supérieur à celui de la métropole. La mortalité prématurée liée à l'alcool et la précocité de l'usage abusif, avec toutes leurs conséquences sanitaires et sociales, restent préoccupantes. Ces dernières années, les services d'urgence de l'île de la Réunion ont enregistré une augmentation de 16% des passages liés à une intoxication alcoolique aigue avec une moyenne de 15 passages par jour en 2012 **(1)**.

Si les complications d'une consommation chronique excessive d'alcool sont bien connues, les moyens de lutte contre cette addiction ne permettent pas toujours d'obtenir les résultats escomptés. Une nouvelle molécule est apparue dans l'horizon thérapeutique contre l'alcoolisme avec tout son cortège d'espoirs. L'arrivée du baclofène est assez atypique, décriée par certains et attendue par d'autres, bénéficiant d'une implication médiatique encore jamais vue. Une nouvelle vie pour un médicament déjà utilisé depuis les années 70 pour traiter les complications spastiques de certaines pathologies neurologiques. Bien que l'indication du baclofène dans le sevrage alcoolique ne soit pas encore démontrée par des études bien conduites, les organisations de santé semblent céder du terrain et ce malgré le risque de complications médicales non négligeables lors d'un mésusage ou d'une utilisation à fortes doses de la molécule. La RTU récemment accordée par l'ANSM va dans le sens d'un encadrement de ces prescriptions afin de faire face à l'augmentation du nombre de prescriptions hors AMM.

Les patients confrontés à l'alcoolisme, notamment au cours du sevrage, sont bien plus exposés aux risques de syndrome dépressif, et donc de conduites suicidaires, que le reste de la population, ce qui peut poser problème en cas d'accessibilité à une molécule comme le baclofène **(2)**. Compte tenu de l'apparition récente de cas d'intoxications au baclofène parfois sévères à la Réunion, ainsi qu'un corps médical jusque là peu familiarisé aux signes et traitements d'une telle intoxication, il nous a semblé nécessaire de faire le point sur les particularités épidémiologiques des expositions rencontrées localement ainsi que sur la présentation initiale et le devenir de ces patients. Nous avons souhaité reprendre au préalable les données de littérature existantes afin de sensibiliser et d'informer au mieux la communauté médicale sur le risque toxique lié au baclofène.

PRODUIT EN CAUSE : LE BACLOFENE

1. HISTOIRE D'UNE MOLECULE

1.1. Indication historique du baclofène

Le baclofène est commercialisé depuis 1974 en France sous le nom de Liorésal®. L'action thérapeutique du baclofène dans le traitement de la spasticité est connue depuis 1966. L'une des toutes premières études publiées, affirmant l'intérêt de cette molécule versus placebo, particulièrement chez le patient touché par la sclérose en plaque (SEP), date de 1971 **(3)**.

Les études réalisées par la suite ont permis de confirmer ces derniers résultats, donnant au baclofène, aux effets indésirables à priori limités, une place de choix dans la thérapeutique de lutte contre les contractures spastiques de la SEP et de certaines maladies d'origine médullaires ou centrales **(4) (5)**.

Délivré en intra-thécal, le baclofène a vu son utilité développée dans la lutte contre la spasticité musculaire des cas de tétanos sévère **(6)**.

1.2. Indication du baclofène dans la lutte contre l'alcoolodépendance

1.2.1. Au niveau international

Les premières études concernant son potentiel intérêt dans la lutte contre la dépendance alcoolique sont apparues au début des années 90.

Dans l'étude de Krupistky et Coll, en 1993, la prise de baclofène chez des patients alcoolo-dépendants est associée à une réduction significative de l'anxiété et du syndrome dépressif par rapport au placebo **(7)**.

Une étude réalisée sur des rats rendus alcoolo-dépendants retrouvait une diminution des signes de sevrage après la prise de baclofène, ainsi qu'une diminution de leur consommation d'alcool **(8)**. Une étude similaire a donc été réalisée par la suite sur 10 patients volontaires alcoolo-dépendants traités par baclofène. Cette dernière étude, bien que limitée sur le nombre d'individus, retrouvait une diminution de la consommation d'alcool, voire une abstinence totale chez certains patients **(9)**.

Il est à noter qu'un article précurseur publié en 1976 dans une revue de pharmacologie évoquait déjà la potentielle interaction entre drogues GABA-like et traitement de l'alcoolisme chronique **(10)**.

Devant ces résultats encourageants, de nombreuses autres études ont été réalisées permettant d'appuyer les rôles du baclofène dans la lutte contre le syndrome de sevrage alcoolique ainsi que le maintien de l'abstinence après traitement, versus placebo **(11)** **(12)**.

Par ailleurs, une revue systématique de la Cochrane Database, réalisée en janvier 2011, incluant uniquement les essais cliniques randomisés contrôlés depuis 1966 et évaluant le baclofène versus placebo, ne retenait qu'une seule référence (sur 82) correspondant aux critères d'inclusion. Cette dernière étude portait sur 37 patients et semblait donc trop faible pour recommander l'utilisation du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance **(13)**.

La fin des années 2000 a donc vu l'explosion du nombre d'études concernant le baclofène.

1.2.2. En France : une prise de conscience tardive

En 2008, la publication du livre du Dr Ameisen, « Le dernier verre », va accélérer la prise de conscience et promouvoir l'intérêt de cette molécule en France. En effet, ce médecin cardiologue français, touché par la dépendance alcoolique et l'inefficacité des thérapeutiques testées jusque là, fut le premier en France à s'intéresser aux intérêts du

baclofène afin d'en finir avec le « craving » (envie irrésistible de consommer). Le déclic eu lieu en 2001 à la suite de la parution d'un article dans le New York Times relatant l'étonnant effet du baclofène sur le « craving » d'un cocaïnomane. Dès 2004, le Dr Ameisen va se traiter seul avec des doses croissantes de baclofène jusqu'à guérison de son addiction et apparition d'une « indifférence à l'alcool ». L'abstinence durera 5 ans sous traitement.

Les premiers signaux d'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'addiction à l'alcool en France apparaissent en 2008 et font suite à la forte médiatisation du livre du Dr Ameisen. En juin 2011, l'AFSSAPS diffuse une mise en garde sur l'utilisation du baclofène hors AMM. Ce n'est qu'en 2012 que sont autorisés deux essais cliniques concernant le baclofène pilotés par l'ANSM, compte tenu des données intéressantes mais insuffisantes pour affirmer l'efficacité et l'innocuité du baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance **(14)**. Ces 2 essais cliniques ont été réalisés versus placebo, l'un ayant pour lieu d'étude le milieu extrahospitalier (étude Bacloville), l'autre proposant une initiation du traitement au sein du milieu hospitalier (étude Alpadir). L'intégralité des résultats de ces études n'est pour l'instant pas connue, ces derniers auraient dû apparaître courant 2014.

Durant l'année 2012 en France, l'usage hors AMM du baclofène représentait 50% des ventes, les principaux prescripteurs étant les spécialistes addictologues, les psychiatres ainsi que certains médecins généralistes **(15)**.

Dès le 13 avril 2013, le comité technique de pharmacovigilance préconisait l'accès à une RTU, mesure mise en place dès le mois de mars 2014 et ce pour les 3 années à suivre **(16)**. Cette RTU permet en outre de prescrire le baclofène après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcool-dépendants dans les deux indications que sont : l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage et la réduction majeure de consommation d'alcool chez des patients à haut risque. La dose maximale de baclofène étant limitée et ne devant pas dépasser 300 mg/jour.

2. DONNEES DE TOXICOVIGILANCE

2.1. Evolution des prescriptions de baclofène

2.1.1. En France

L'indication potentielle du baclofène dans le traitement du sevrage alcoolique, bien que pour l'instant assez discutée, ainsi que la publication en 2008 du livre du Dr Ameisen, pouvaient laisser imaginer une explosion des ventes de cette spécialité dans cette indication. Au cours de ces 10 dernières années, les ventes annuelles de baclofène sont passées d'un million de boîtes délivrées en 2001 à trois millions de boîtes délivrées en 2011, soit un taux de croissance annuel de près de 10%. En 2012, le nombre de comprimés vendus aurait progressé de 52% par rapport à 2011(15).

Le rapport du comité de coordination de toxicovigilance de juin 2012 évaluant la gravité ainsi que le nombre de cas d'exposition notifiés aux centres de toxicovigilance permet d'apporter d'autres éléments de réponse, en ce qui concerne les années 2000 à 2010. Les ventes de baclofène en officine ont connu une augmentation de 72% entre 2000 et 2010, avec des augmentations de 44,4% de 2000 à 2008, et de 19,3% entre 2008 et 2010. Parallèlement la proportion des ventes aux hôpitaux est restée plutôt stable voire en diminution. Les données collectées par le SNIIRAM, système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie, retrouvaient une augmentation du nombre de patients traités par baclofène de 37% entre 2007 et 2010, et de 27% entre 2008 et 2010 (17).

Pour l'instant, aucune donnée officielle n'est malheureusement disponible pour les années après 2011. Les données des figures 1 et 2 concernent les années 2000 uniquement.

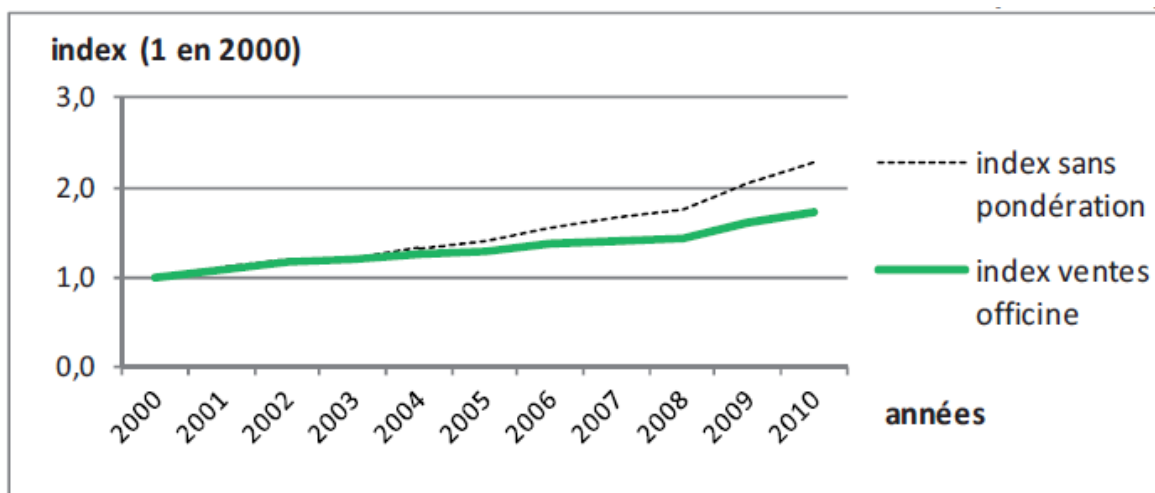


Figure 1 : Evolution annuelle des ventes de spécialités à base de baclofène en officine, avec et sans pondération sur le nombre de comprimés par boîte, entre 2000 et 2010 (nombre de boîtes d'un conditionnement oral vendues en officine, index 1 en 2000, d'après Afssaps)

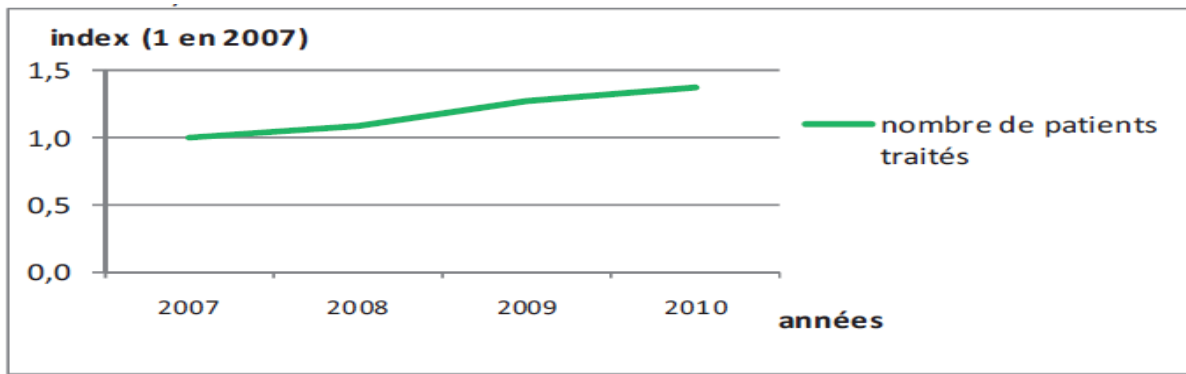


Figure 2 : Evolution annuelle du nombre de patients traités par baclofène à partir de 2007 (index 1 en 2007, d'après le SNIIRAM)

2.1.2. Sur l'île de la Réunion

Les données concernant le volume des ventes de spécialités à base de baclofène en officine à la Réunion depuis janvier 2011, exprimées en nombre total de comprimés délivrés, sont précisées dans la figure 3. Les ventes mensuelles sont passées de 40000 comprimés en janvier 2011 à près de 90000 comprimés au mois de juillet 2014, date de fin de recueil pour notre étude. Ces données n'étaient malheureusement pas disponibles avant l'année 2011.

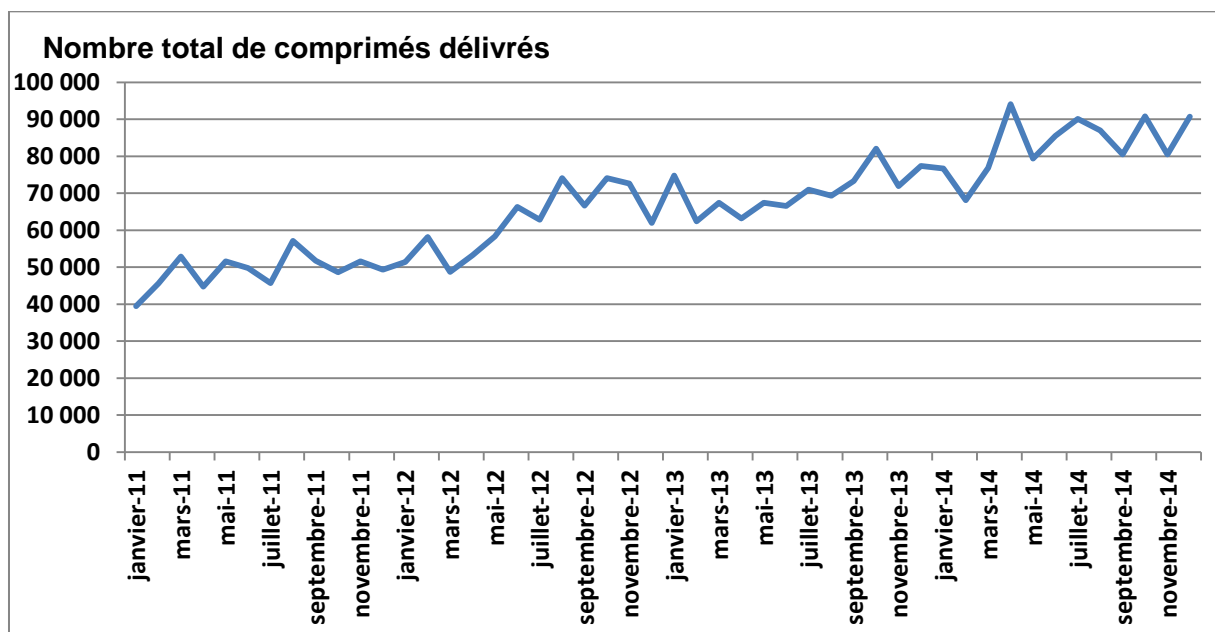


Figure 3 : Evolution du nombre de comprimés à base de baclofène (pondéré sur le nombre de comprimés par boîte), délivrés mensuellement en officine, entre janvier 2011 et novembre 2014, à la Réunion. (Source CGSS de la Réunion)

2.2. Données épidémiologiques des cas d'exposition au baclofène

2.2.1. Les circonstances d'exposition et leur sévérité au plan national

Les rapports de toxicovigilance nationaux retiennent quatre contextes d'expositions possibles :

- Le contexte d'une exposition accidentelle tel qu'un accident de la vie courante, l'intoxication malencontreuse d'un enfant.
- Le contexte d'utilisation thérapeutique avec erreur d'administration ou mésusage du médicament
- Le contexte de conduite suicidaire qui regroupe les intoxications médicamenteuses volontaires
- Toute autre situation

Le comité de coordination du réseau de toxicovigilance a recensé 735 cas d'exposition au baclofène entre 2000 et 2010. 45% des 735 cas d'exposition recensés présentaient des symptômes et 16% étaient considérés comme des cas sévères, c'est-à-dire présentant au moins une défaillance d'organe. Les expositions au baclofène seul représentaient le tiers de toutes les expositions recensées. Parmi ces expositions, le contexte thérapeutique apparaissait dans 44,9% des cas avec 3,4% de cas sévères. Le contexte suicidaire représentait 32,7% des cas d'exposition alors que la proportion du contexte accidentel était de 17%.

Après ajustement sur le volume des ventes de baclofène ainsi que sur l'activité des CAPTV, la progression du nombre de cas d'exposition, de cas symptomatiques et de cas sévères, toutes circonstances confondues, était significative entre les deux périodes étudiées, 2000-2008 et 2009-2010. Cette période charnière correspondait à la sortie du livre du Dr Ameisen.

Cet ajustement permettait également de retrouver une augmentation significative des mono ou poly-expositions dans les contextes de suicide et de thérapeutique, bien que dans ce dernier cas la différence n'ait pas été significative concernant les cas sévères ou symptomatiques (**Figure 4**).

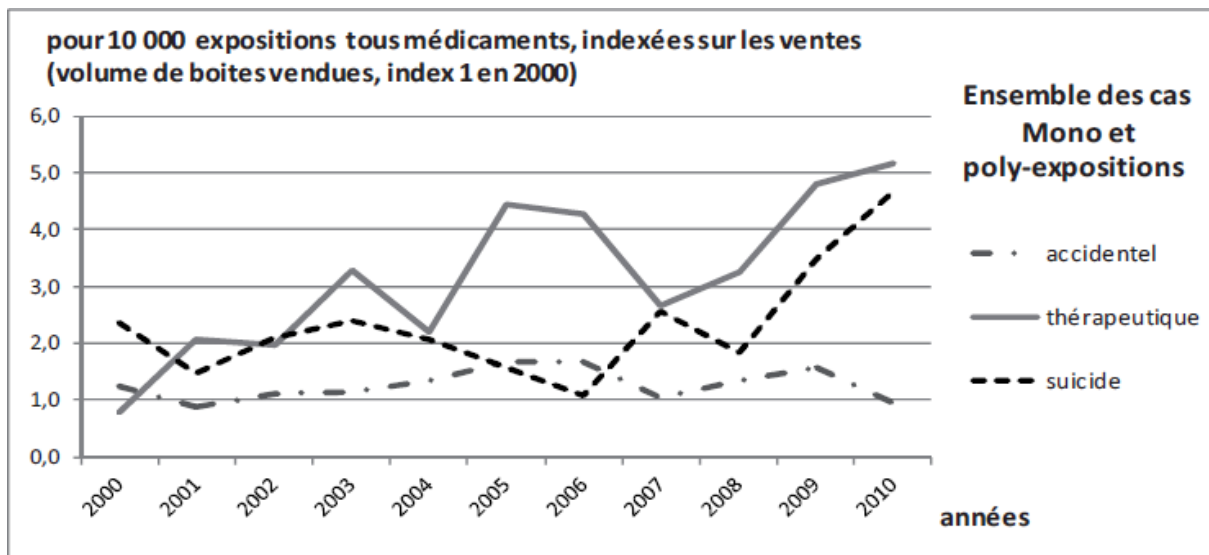


Figure 4 : Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au baclofène selon les circonstances, ajustée sur les ventes annuelles de spécialités à base de baclofène.

Dans le contexte de suicide, les progressions des cas sévères et des cas symptomatiques entre les deux périodes étudiées étaient significatives (**Figure 5**).

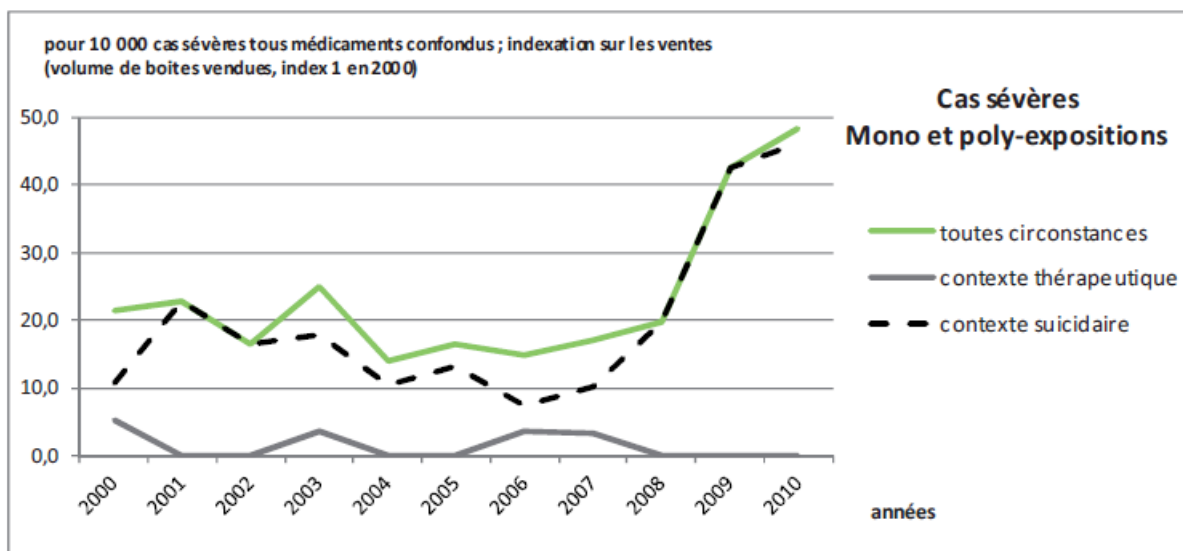


Figure 5 : Evolution annuelle du nombre de cas sévères de mono et poly-expositions au baclofène selon les circonstances, indexée sur le volume de boîtes de spécialités à base de baclofène vendues.

2.2.2. Age et sexe des cas exposés

Le rapport de 2009 réalisé par le comité de coordination de toxicovigilance, concernant la période de 2003-2007, retrouvait un âge moyen de 35,7 ans pour les cas d'exposition au baclofène, toutes causes confondues, avec des âges extrêmes de 2 ans et 94 ans. En ce qui concernait l'âge, on ne notait pas de différence significative entre les cas d'exposition symptomatiques ou non. L'âge moyen des patients avec conduites suicidaires était de 34,3 ans **(18)**. Les hommes représentaient 44,5% des cas d'exposition, toutes causes confondues et 44,1% des cas avec conduite suicidaire.

2.2.3. Cas d'exposition avec association à d'autres thérapeutiques ou toxiques

Entre 2003 et 2007, près d'un tiers des cas recensés en France étaient liés à la prise de baclofène seul. Dans 83,7% des cas, les médicaments les plus souvent associés étaient des médicaments potentiellement déprimeurs du système nerveux central à fortes doses. Les spécialités antiépileptiques étaient les plus représentées.

L'ivresse aigue, associée aux cas d'exposition recensés, n'était retrouvée que pour 5 patients parmi les 291 cas d'exposition. Ces 5 derniers patients présentaient tous un contexte d'exposition de nature suicidaire.

2.2.4. Les risques de décès liés aux cas d'exposition

Entre les années 2000 et 2010, seuls 3 cas de décès ont été constatés par les CAPTV, systématiquement dans un contexte de conduite suicidaire. Le premier a été constaté en 2007 et les deux derniers en 2010.

3. PHARMACOLOGIE

3.1. Mode d'action

Le baclofène est un analogue structural du GABA, agoniste du récepteur de type B (GABA-B). Les récepteurs GABA-B sont particulièrement représentés au sein du système limbique, structure cérébrale impliquée dans la mémoire à long terme ainsi que dans les émotions telles que l'agressivité, la peur ou le plaisir. Cette dernière particularité suggère donc l'implication de ces récepteurs dans les mécanismes de régulation des comportements en lien avec les émotions.

L'alcoolisation chronique désensibilise les récepteurs GABAergiques et provoque donc des effets excitateurs en l'absence de molécules d'alcool, responsables des signes de sevrage du patient alcoolo-dépendant (délirium tremens, épilepsie, tremblements)

L'acide Gamma Amino-Butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il a pour fonction de diminuer l'activité des neurones sur lesquels il se fixe, limitant ou contrôlant ainsi la surexcitation neuronale. La prise répétée d'alcool est responsable d'une libération accrue de dopamine. Le baclofène pourrait donc être capable d'inhiber l'activité tonique dopaminergique au niveau du noyau accumbens, impliqué dans le système de récompense **(19)**.

Par ses différents niveaux d'action, son administration pourrait induire :

- Un contrôle de la surexcitation neuronale, liée aux signes de sevrage
- Une lutte contre l'anxiété, symptôme retrouvé chez les patients en sevrage et/ou dépendants de l'alcool
- Une lutte contre la spasticité et une action myorelaxante
- Une action anti-nociceptive
- Une hypothermie
- Une diminution du craving

3.2. Présentation commerciale

Le baclofène est commercialisé **(20) (21)** sous la forme de :

- comprimés dosés à 10 mg administrables par voie orale, soit 30 comprimés par boîte médicamenteuse pour le baclofène et 50 comprimés par boîte de Liorésal®
- solutions conditionnées en ampoules et flacons dosés à 0,05 mg/mL, 2mg/mL, 10 mg/20mL et 10 mg/5mL injectables par voie intrathécale

3.3. Pharmacocinétique

3.3.1. Absorption

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Les concentrations plasmatiques maximales sont enregistrées 30 à 90 minutes après la prise orale, augmentant de façon proportionnelle à la dose administrée **(21)**.

3.3.2. Distribution

Le volume de distribution du baclofène est faible, de l'ordre de 0,7 L/kg et le taux de liaison aux protéines sériques avoisine les 30 %. Ces dernières particularités font que le baclofène est un bon candidat à l'hémodialyse. La demi-vie plasmatique du baclofène est quant à elle de 3 à 4 heures en moyenne. Cette demi-vie peut être augmentée en cas d'intoxications massives **(22)**. Les concentrations de baclofène dans le LCR sont de l'ordre de 12 % des concentrations plasmatiques **(23)**.

3.3.3. Elimination

Le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée. En 72 h, 75% de la dose est excrétée par voie rénale dont 5% environ sous forme de métabolites. Le reste étant éliminé dans les selles. On constate donc qu'il n'y a pas d'élimination hépatique,

permettant ainsi de réduire le risque de concentration accrue chez le patient insuffisant hépatique.

3.4. Indications et posologies respectives

3.4.1. Posologies dans l'indication de lutte contre la spasticité

Dans son indication historique de lutte contre les contractures spastiques de la SEP et des affections médullaires ou cérébrales, le baclofène bénéficie d'une AMM depuis 1997 en France **(24)**.

La posologie doit être adaptée individuellement et lentement progressive. Chez l'adulte, il est recommandé de débiter par des doses de 5mg réparties trois fois par jour, en augmentant par palier de 5mg tous les jours, afin d'obtenir une dose quotidienne totale située entre 30 et 75 mg. Ces posologies peuvent être portées à 120 mg/jour en milieu hospitalier. Les doses d'initiation et de poursuite du traitement chez l'insuffisant rénal ainsi que chez la personne âgée doivent être abaissées et surveillées de près. L'arrêt du traitement doit lui aussi être réalisé de façon progressive, sauf en cas de surdosage.

Chez l'enfant, le traitement peut être initié dès l'âge de 6 ans à des doses très faibles de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour.

Le faible passage des substances GABAergiques au travers de la barrière hémato-encéphalique impose parfois, en l'absence d'amélioration significative de la spasticité, une administration de la molécule par voie intrathécale, permettant ainsi d'obtenir d'emblée des concentrations intracérébrales efficaces. Cette administration peut se faire sous forme de doses tests en bolus (*via* un cathéter inséré dans l'espace sous-arachnoïdien ou par ponction lombaire) ou, lors d'un traitement chronique, par voie intrathécale au moyen d'une pompe implantable qui délivre la solution de manière continue dans l'espace sous-arachnoïdien

3.4.2. Posologies dans l'indication de lutte contre l'alcool-dépendance

Les premiers essais cliniques réalisés chez le patient alcool-dépendant ont été menés avec des doses maximales de baclofène de l'ordre de 30 mg/jour **(9)**. Dans cette indication, le Dr Ameisen fut le premier à mener une étude sur sa propre personne avec des doses élevées de baclofène, jusqu'à 270 mg/jour pour obtenir un effet anti-craving **(25)**.

Une étude récente datant de 2011 retrouvait un probable effet dose-dépendant du baclofène sur la diminution de la consommation d'alcool chez les patients visés, allant dans le sens des observations du Dr Ameisen **(26)**.

Dans le cadre de la mise en place d'une RTU sur le baclofène, la dose maximale de 300 mg/jour ne doit pas être dépassée. A partir d'une dose de 120 mg/jour, le médecin prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (psychiatre, addictologue, ou médecin exerçant dans un CSAPA). La dose d'initiation recommandée est de 5 mg trois fois par jour, progressivement majorée de 5 mg tous les 2-3 jours et enfin majorée de 10 mg tous les 3 jours, après les 9 premiers jours, jusqu'à apparition de l'effet souhaité.

Il est précisé que le baclofène doit être prescrit en deuxième intention, après avoir utilisé les autres molécules disposant de l'AMM dans cette indication.

3.5. Contre-indications et effets indésirables

3.5.1. Contre-indications absolues

- Intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou allergie au blé
- En cas d'hypersensibilité connue au baclofène
- Les enfants de moins de 6 ans, compte tenu de la forme orale et du risque de fausse route

3.5.2. Contre-indications relatives et liées à la RTU (16)

Les contre-indications relatives du baclofène ainsi que celles liées à la RTU mise en place sont :

- Une prise concomitante de traitements d'aide au maintien de l'abstinence, ou stoppés moins de 15 jours avant la prise de baclofène
- Des comorbidités psychiatriques lourdes : schizophrénie, syndrome dépressif sévère, trouble bipolaire
- Des insuffisances cardiaques, pulmonaires, rénales ou hépatiques sévères
- Des antécédents de comitialité
- Les femmes enceintes, essentiellement lors du premier trimestre
- L'allaitement, bien qu'il semblerait que le passage de baclofène dans le lait maternel soit limité, avec une excrétion de l'ordre de 1% de la dose ingérée de baclofène et une cinétique d'élimination semblable à celle du sang **(27)**. Néanmoins, faute d'un nombre suffisant d'études, il faut rester prudent.
- La porphyrie
- La maladie de Parkinson
- La conduite de véhicules ou de machines au cours de la phase de titration de la posologie
- Une addiction à d'autres substances que l'alcool et une situation sociale pouvant rendre le suivi médical aléatoire
- Les sujets âgés de moins de 18 ans

3.5.3. Effets indésirables rapportés

Les effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, lorsque des doses trop élevées sont utilisées d'emblée ou lorsque la cinétique d'augmentation de la posologie n'est pas respectée. Ils sont le plus souvent transitoires et imposent, la plupart du temps, une diminution des posologies sans pour autant stopper le traitement. Les patients âgés, les comorbidités psychiatriques, épileptiques ou les patients présentant une insuffisance rénale sont les plus à risque.

On distingue les affections :

- Sur le système nerveux :
 - Effets très fréquents : asthénie, somnolence, sédation
 - Effets fréquents : dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnies, euphorie, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale
 - Effets rares : paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène, hypotonie musculaire
 - Effets très rares : hypothermie

- Oculaires :
 - Effets fréquents : troubles de l'accommodation

- Cardiaques :
 - Effets rares : bradycardie

- Vasculaires :
 - Effets fréquents : hypotension

- Gastro-intestinales :
 - Effets très fréquents : nausées
 - Effets fréquents : vomissements, constipation, diarrhées
 - Effets rares : douleurs abdominales, anorexie

- Hépatobiliaires :
 - Effets rares : cytolyse et cholestase hépatique

- Peau et tissu sous-cutané :
 - Effets fréquents : éruptions, hyperhidrose

- Reins et voies urinaires
 - Effets fréquents : majoration d'une dysurie préexistante

3.6. Intoxications et signes liés au surdosage en baclofène

L'utilisation du baclofène depuis le début des années 1970, dans d'autres indications que celle de l'aide au sevrage alcoolique, permet d'avoir une bonne idée des signes liés au surdosage de ce traitement. Les effets du surdosage sont dose dépendants et vont dépendre également de l'existence ou non d'un traitement au long cours préexistant ou non.

Les principaux signes retrouvés sont

- Phase d'agitation et confusion, manifestations psychotiques à type d'hallucinations,
- Risque de comitialité et d'abaissement du seuil épileptogène
- Troubles de conscience allant jusqu'au coma calme, hypotonique aréflexique
- Dépression respiratoire, apnée
- Hypothermie
- Bradycardie, hypotension artérielle
- Nausées, vomissements, vertiges, hypersialorrhée

Les cas de décès liés à une intoxication volontaire par baclofène sont peu fréquents dans la littérature. Entre 2003 et 2007, le comité de coordination de toxicovigilance ne dénombrait qu'un cas isolé d'un patient âgé de 43 ans. Ce dernier était retrouvé décédé au domicile suite à l'ingestion supposée de 1200mg de baclofène, associée à une dose conséquente d'un cardiotrope à effet stabilisant de membrane. L'examen autopsique de ce patient retrouvait des stigmates de syndrome asphyxique.

3.7. Relations entre dose supposée ingérée (DSI) et toxicité

Peu de publications existent sur ce sujet. Des investigations réalisées à partir des données des CAPTV entre 2003 et 2007 ont permis de cibler les relations entre signes de toxicité aiguë et doses supposées ingérées au cours de 291 cas d'exposition dont 118 symptomatiques. Les tentatives de suicide représentaient 22,1% des circonstances dont 90,5% symptomatiques (**18**).

Parmi les observations d'intoxications aiguës symptomatiques au baclofène seul et malgré une grande variabilité interindividuelle, les corrélations dose/symptômes observées étaient :

- Essentiellement une somnolence ou une confusion qui apparaissaient pour des doses supérieures à 30 mg de baclofène
- Des troubles digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements qui pouvaient apparaître pour des doses entre 10 et 40 mg de baclofène
- Des intoxications graves comprenant coma, convulsions, complications cardio-circulatoires ou respiratoires qui étaient retrouvées pour des DSI de 60 mg à 500 mg de baclofène avec une médiane de 300 mg
- Des convulsions ou un coma pour une dose minimale de 60 mg, des complications respiratoires pour une dose minimale de 80 mg et des complications cardio-circulatoires pour une dose minimale de 500 mg.

Une étude réalisée en 2006, regroupant 23 cas d'intoxication aiguë par baclofène, confirmait que des doses supérieures à 200 mg étaient prédictives de risques de coma, de convulsions ou d'états délirants responsables de plus longues durées d'hospitalisation mais aussi de passages en unités de soins intensifs, à la différence de doses ingérées inférieures à 200 mg **(28)**.

3.8. Moyens de lutte et outils diagnostiques en cas d'intoxication aiguë

L'intoxication par baclofène peut engager le pronostic vital au vu d'une toxicité essentiellement neurologique et pourvoyeuse d'une dépression respiratoire parfois profonde. L'élargissement des indications du baclofène au sevrage alcoolique, avec des doses nettement supérieures aux doses jusque là utilisées dans la lutte contre la spasticité, majore ce risque toxique. Les symptômes de toxicité ainsi que les moyens de lutte restent actuellement peu connus de l'ensemble de la communauté médicale, ces intoxications étant pour le moment peu nombreuses.

Il n'existe pas à proprement parler d'antidote spécifique concernant le baclofène, le traitement reste essentiellement celui des symptômes, du coma et de la dépression respiratoire. Le diagnostic quant à lui se fait sur la probabilité de contact avec l'agent causal ainsi que sur l'éventail de symptômes non spécifiques attribuables au baclofène.

3.8.1. Eléments de cinétique toxicologique à prendre en compte

Le peu de données sur la pharmacocinétique du baclofène nous montre que les concentrations maximales plasmatiques sont atteintes très rapidement, entre 30 et 90 minutes après ingestion. On peut donc penser que la symptomatologie clinique toxique, par ailleurs dose dépendante, apparaîtra rapidement après ingestion du baclofène. Une prise en charge médicale précoce semble donc indiquée, d'autant plus que la dose supposée ingérée est importante et supérieure à la dose seuil de 200 mg.

La demi-vie d'élimination moyenne du baclofène est de l'ordre de 3 à 4 heures au niveau plasmatique, voire supérieure en cas d'intoxication massive, imposant donc une surveillance étroite et prolongée du patient. Le cas d'une intoxication collective chez 15 adolescents, par des doses de baclofène allant de 60 mg à 600 mg, a permis de retrouver une durée moyenne de ventilation mécanique allant jusqu'à 40 heures pour 9 d'entre eux intubés. Par ailleurs il était intéressant de noter que les symptômes étaient apparus 60 à 90 minutes après ingestion du toxique **(29)**.

3.8.2. Outils diagnostiques et pronostiques

3.8.2.1. Dosages plasmatiques de baclofène

Bien que les dosages rapides de routine ne soient pas accessibles pour le moment, des techniques complexes, telle que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution, pourraient, dans un avenir proche, participer à la prise en charge des patients intoxiqués ou traités par baclofène **(30) (31)**. Les métabolites du baclofène peuvent également être dosés au niveau des urines.

La principale limitation aux mesures de la baclofénémie pourrait être une corrélation insuffisante entre la clinique et une cinétique d'élimination plasmatique rapide. En effet, une encéphalopathie est possible même avec une baclofénémie dite « thérapeutique » voire indétectable. Les raisons à cela sont probablement liées à une dissociation entre l'évolution des concentrations plasmatiques et celle des taux cérébro-médullaires de baclofène. Pour le moment, de telles mesures sont uniquement utilisables à posteriori, afin de confirmer la nature de l'intoxication ou d'utiliser les données dans un contexte d'étude scientifique **(29) (32) (22)**.

Dans le cas des 15 adolescents intoxiqués volontairement par baclofène, les baclofénémies réalisées à la 14^{ème} heure après ingestion, montraient une corrélation linéaire significative avec la durée de ventilation mécanique **(29)**.

3.8.2.2. Apports de l'électroencéphalogramme

Les anomalies EEG après intoxications par baclofène sont connues et décrites depuis longtemps, notamment grâce aux intoxications par injections intrathécales de baclofène chez le patient spastique. A doses thérapeutiques, un simple ralentissement diffus du tracé peut être observé. A des doses toxiques, les tracés peuvent s'inscrire :

- en « burst-suppression », caractérisés par l'alternance de bouffées d'activités paroxystiques séparées par des intervalles de tracés plats **(33)**.
- en ondes lentes triphasiques
- en activité paroxystique diffuse pseudopériodique
- en simple ralentissement du tracé

Ces anomalies EEG, reflets de dysfonctions cérébrales sévères, peuvent être retrouvées au cours de comas d'étiologie métabolique ou lors de comas liés à une encéphalite. Dans le cas de l'intoxication massive par baclofène, ces signes sont régressifs dans un délai dépendant de la dose ingérée. La littérature rapporte des cas d'intoxication massive par baclofène mimant une mort encéphalique précipitamment établie, avec une surprenante régression du coma sans séquelles neurologiques **(34)** **(35)**.

Compte tenu du manque de corrélation entre la clinique et les baclofénémies, mais également avec les données de l'EEG, la réapparition d'un tracé ralenti, avec une accélération progressive de l'activité électrique sur ce dernier, pourrait permettre de monitorer l'évolution neurologique du patient intoxiqué par baclofène **(32)**.

3.8.2.3. Apports de l'imagerie cérébrale

Les publications concernant l'utilisation de l'imagerie cérébrale dans le cas des intoxications par baclofène ne sont pas légions.

Le cas d'une intoxication volontaire massive par baclofène chez un patient de 59 ans est rapporté dans la littérature. Le patient présentait un profond coma d'étiologie indéterminée avec abolition des réflexes du tronc cérébral et avait donc bénéficié d'imageries cérébrales par tomographie ainsi que par résonance magnétique. Les résultats de ces examens étaient tout à fait normaux **(35)**.

Un autre cas d'intoxication par baclofène, initialement non documentée, chez un enfant de 14 ans a été exploré avec la spectroscopie par résonance magnétique. Cette technique non-invasive permet de déterminer la nature chimique de composés retrouvés au niveau cérébral, notamment de molécules reflétant une souffrance cérébrale, une démyélinisation ou une inflammation locale. Malgré une exploration partielle des régions cérébrales, les résultats ne retrouvaient aucun marqueur de souffrance cérébrale. Ces éléments amènent à considérer cette technique comme intéressante dans l'évaluation pronostique du patient, pronostic totalement réversible dans le cas d'intoxications par baclofène, hormis dans les quelques rares situations d'hypoxie particulièrement prolongée **(36)**.

3.8.3. Moyens thérapeutiques

3.8.3.1. Moyens de décontamination digestive

Concernant les intoxications par ingestion de baclofène, aucune étude ne fait le point sur l'utilisation de moyens de décontamination tels que les vomissements provoqués, le lavage gastrique ou l'utilisation de charbon activé à dose unique voire multiple, bien qu'ils soient utilisés depuis longtemps.

Les vomissements provoqués semblent totalement abandonnés et n'ont pas démontré de bénéfice thérapeutique.

Le lavage gastrique reste controversé compte tenu d'études cliniques n'ayant pas permis à ce jour de démontrer un bénéfice thérapeutique. Par ailleurs cette méthode n'est pas dénuée de complications potentielles telles que des risques d'inhalations, de pneumopathies secondaires, de perforations ou de troubles hydro-électrolytiques. Un effet accélérateur de transit, repoussant le contenu gastrique dans le tractus digestif, n'est quant à lui pas confirmé **(37)**. Enfin, si un intérêt du lavage gastrique devait persister, les études expérimentales n'ont pas retrouvé de bénéfices significatifs au delà

de la 60^{ème} minute post intoxication, ce délai étant souvent dépassé lors de la prise en charge du patient et ne permettant pas de suspecter la symptomatologie d'une possible intoxication par baclofène **(38)**.

Le charbon activé reste recommandé dans le traitement des intoxications par baclofène, malgré l'absence de preuves d'efficacité évidentes. Expérimentalement, l'utilisation de charbon activé en dose unique, dans un contexte d'intoxication médicamenteuse, à une dose supérieure ou égale à 50 g, a montré une réduction moyenne d'absorption du toxique de 47,3%, 40,07% et 16,5% respectivement suite à une utilisation du charbon à 30min, 60min et 120min après intoxication **(39)**. Les études réalisées n'ont quant à elles jamais montré de bénéfice clinique lors de l'administration d'une dose unique de charbon activé. Comme pour les lavages gastriques, des complications, essentiellement respiratoires, existent.

3.8.3.2. Moyens d'élimination du toxique

Le baclofène est principalement éliminé par voie rénale. Il a donc été suggéré que les patients insuffisants rénaux étaient plus susceptibles de développer des signes de toxicité du baclofène par rapport à des patients à fonction rénale normale. Cette hypothèse a été vérifiée lors de l'apparition rapide de signes d'intoxication peu de temps après initiation du traitement, chez des patients spastiques insuffisants rénaux traités avec des doses modestes de baclofène **(40)**.

Ces mêmes patients insuffisants rénaux, non réanimatoires, ont été traités par hémodialyse pour certains d'entre eux, de façon plus ou moins précoce. L'étude a montré une évolution clinique rapidement favorable chez les patients hémodialysés en comparaison des patients traités de façon symptomatique, avec une disparition respective de la symptomatologie toxique après 2,71 jours versus 9 jours ($p < 0.01$).

Un autre cas d'intoxication par baclofène chez une patiente de 70 ans a été décrit en 2005. Cette patiente, insuffisante rénale terminale dialysée, traitée par baclofène depuis quelques jours, présentait des signes d'encéphalopathie sans coma attribués au traitement dernièrement introduit. L'hémodialyse a rapidement été débutée avec une évolution favorable des troubles de conscience 8 heures après le début de la première séance de dialyse. Les baclofénémies réalisées avant et après les 2 séances de dialyse retrouvaient une élimination de 79% de la baclofénémie au décours de la première

séance, ainsi qu'une demi-vie d'élimination passant de 15,5 heures avant la dialyse versus 2,06 heures après la première séance **(41)**.

Ces études ont permis de considérer l'hémofiltration comme un traitement potentiel des intoxications aiguës par baclofène, notamment chez le patient insuffisant rénal, permettant ainsi de limiter la durée des troubles de conscience associés à ce type d'intoxication et donc de limiter le temps d'hospitalisation ainsi que les complications liées aux mesures de réanimation éventuellement envisagées. Il ne restait plus qu'à évaluer le bénéfice de séances d'hémodialyse chez le patient sans insuffisance rénale.

Deux études ont suivi, cette fois ci chez des patients à fonction rénale normale, intoxiqués de façon volontaire ou non par le baclofène :

- Un premier rapport de cas, publié en 2011, reprenait le cas d'un patient comateux de 20 ans pris en charge à la 12^{ème} heure après une ingestion volontaire de 200 mg de baclofène. La prise en charge réanimatoire ne montrait pas d'évolution favorable après 12 heures de surveillance, raison pour laquelle le patient a finalement bénéficié de deux séances de dialyse, permettant une évolution neurologique rapidement favorable **(42)**.
- Un dernier rapport de cas publié en 2012 décrit le cas d'une ingestion volontaire de 420 mg de baclofène chez un patient âgé de 55 ans, normo-rénal et présentant un coma avec dépression respiratoire. Le patient a été mis sous ventilation mécanique 5,5 heures après l'ingestion des toxiques et hémodialysé 15 heures après. La reprise de conscience eu lieu 9 heures après l'arrêt de la dialyse. Les baclofénémies répétées, récupérées à posteriori, ont montré une demi-vie d'élimination du toxique de 15,7 heures avant dialyse versus 3,1 heures durant la séance d'hémodialyse **(43)**.

Bien que l'hémodialyse semble prometteuse dans la prise en charge des intoxications par baclofène avec dépression neurologique profonde, des études à plus grande échelle semblent nécessaires pour en fixer les indications. Il ne s'agit pas d'une mesure systématique mais elle doit être discutée devant la gravité du tableau clinique, à fortiori lors de l'existence d'une insuffisance rénale associée.

3.8.3.3. Traitements symptomatiques de l'intoxication et surveillance du patient

La prise en charge de l'intoxication par baclofène reste avant tout celle de la symptomatologie associée et celle de la prise en charge des défaillances d'organe lorsque celles-ci existent. Ces mesures seront adaptées au tableau clinique et donc liées à la quantité de baclofène ingéré. Aucun antidote n'existe à ce jour.

Des traitements antispasmodiques, antalgiques ou antiémétiques pourront être proposés chez le patient présentant des symptômes essentiellement digestifs lors d'intoxications à faibles doses.

En cas de somnolence et de doses ingérées suspectées importantes, d'autant plus dans un contexte d'insuffisance rénale, il faudra rester alerte face au risque d'une évolution défavorable de type dépression neurologique ou respiratoire profondes qui imposeront donc des mesures de réanimation avec intubation et ventilation mécanique du patient. Si les concentrations plasmatiques maximales peuvent être atteintes en général moins de 2 heures après ingestion, les signes cliniques peuvent apparaître ou se renforcer bien au delà de ce laps de temps, le coma pouvant apparaître plus de 5 heures après l'ingestion **(43)**.

Une demi-vie moyenne de 3,5 heures est admise mais certaines publications ont montré des demi-vies d'élimination bien plus élevées, allant de 8,6 heures à 15,7 heures **(22)** **(43)**. Il faut également garder à l'esprit que la baclofénémie ne reflète pas la cinétique d'élimination du baclofène au niveau cérébral, et donc de ses effets. La littérature ne nous donne pas de précisions sur le temps de surveillance nécessaire de tels patients avec ou sans signes cliniques présents lors de la prise en charge initiale. Il semble néanmoins nécessaire de réaliser chez ces patients une surveillance clinique étroite dans une structure de soins adaptée, renforcée en cas de préexistence de troubles de conscience mineurs peu de temps après l'heure supposée d'ingestion du toxique.

En l'absence de recommandations particulières, le traitement de première intention des crises convulsives reste le diazépam. La survenue d'épisodes comitiaux, lorsqu'ils précèdent le coma, doit faire indiquer la ventilation mécanique compte tenu de l'évolution toxico-clinique défavorable, des risques de complications respiratoires et du risque de récurrences comitiales avec apparition d'un état de mal épileptique.

Les troubles hémodynamiques à type d'hypotension doivent être traités par les mesures de remplissage classiques.

La littérature rapporte deux cas d'intoxications sévères par baclofène ayant présenté des troubles à type d'hypotension artérielle, de bradycardie et d'hypothermie, signes maintenant bien connus dans ce type d'intoxications. Les deux patients concernés avaient été traités par des doses classiques d'atropine, permettant de corriger ce type de symptômes **(44) (45)**. Le baclofène à fortes doses pourrait interagir avec la stimulation vagale, prépondérante dans ce cas et responsable des effets observés. Les mesures mécaniques de réchauffement du patient doivent être également considérées.

3.8.4. Syndrome de sevrage au baclofène

Quelles que soient les indications, le baclofène comporte des risques de surdosage, mais de façon beaucoup plus méconnue, des risques de sevrage. Lors des cas d'intoxication suspectés par baclofène, le traitement doit être le plus souvent stoppé, pouvant donc entraîner un syndrome de sevrage chez le patient déjà traité par baclofène. Le syndrome de sevrage pourrait être expliqué par la levée de l'inhibition au niveau du système nerveux central.

Les premiers cas de syndrome de sevrage ont été mis en évidence chez des patients traités par baclofène, par prise orale ou par injections intrathécales, dans un contexte de lutte contre la spasticité **(46)**. Compte tenu des nouvelles indications du baclofène à fortes doses lors du sevrage éthylique, nous pouvons nous attendre à voir apparaître un syndrome de sevrage chez ces derniers patients.

Les cas décrits dans la littérature présentaient le plus souvent un retard de prise en charge causé soit par la méconnaissance de ce type de complications, soit par une errance initiale sur le diagnostic. Parmi ces cas, un décès était signalé chez un patient de 21 ans et une suspicion initiale de sepsis était réalisée à tort chez un enfant de 4 ans. Ces deux patients bénéficiaient d'un traitement par baclofène à l'aide d'une pompe à infusion continue intrathécale **(47) (48)**.

La physiopathologie du sevrage au baclofène est similaire à celle des syndromes de sevrages des benzodiazépines et de l'alcool. Les signes cliniques, apparaissant dans

les 12 à 92 heures après interruption du traitement, proches du syndrome malin aux neuroleptiques **(49)**, sont :

- Une désorientation, un état confusionnel, une anxiété, des céphalées et des hallucinations visuelles ou auditives
- Des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma
- Une hyperthermie majeure, parfois supérieure à 43°C, responsable des signes biologiques observés **(49)**.
- Une instabilité hémodynamique avec hypotension artérielle sévère
- Des risques de comitialité, de dyskinésies et de myoclonies
- Une tachycardie et des troubles du rythme supra-ventriculaires voire ventriculaires pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiocirculatoire **(47)**.
- Une spasticité liée au sevrage et/ou à l'arrêt des effets du baclofène
- Une hyperpnée avec signes de détresse respiratoire
- Des perturbations biologiques témoignant de la défaillance d'organe multifactorielle : une cytolysé hépatique, une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) avec thrombopénies sévères, des stigmates de rhabdomyolyse aigue, une insuffisance rénale aigue, une hyperleucocytose.

Lors d'un arrêt brutal du traitement, la durée minimale de prise de baclofène qui pourrait exposer au risque de syndrome de sevrage serait de 5 mois **(50)**.

La prise en charge du syndrome de sevrage au baclofène est une urgence médicale. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées **(48)** :

- L'utilisation de paracétamol pour lutter contre la fièvre, en gardant à l'esprit le risque d'une dégradation de la fonction hépatique

- Des techniques de refroidissement telles que le contact de la glace sur les grands axes artériels, le remplissage par fluides réfrigérés ou tout autre moyen mécanique disponible.
- Les benzodiazépines à fortes doses, agonistes GABA, afin de lutter contre la spasticité et les risques de convulsions. Les benzodiazépines permettent en général d'inverser les signes de sevrage dans les 4 à 72 heures avec normalisation de la température centrale, de la tachycardie ainsi que de l'hypotension artérielle.
- Le propofol à faibles doses, compte tenu de ses effets sur les récepteurs GABA. Une efficacité rapide, une titration adaptée aux symptômes compte tenu de sa demi-vie d'élimination courte et ses propriétés anti-nociceptives pourraient se révéler être de véritables avantages **(46)**.
- Le dantrolène a parfois été utilisé avec succès, mais cette dernière thérapeutique ne doit probablement pas être utilisée en première intention.
- Le remplissage vasculaire voire l'utilisation d'amines vasopressives afin de lutter contre les troubles hémodynamiques
- L'évaluation du dysfonctionnement d'une éventuelle pompe à baclofène si le cas se présente.

MATERIEL ET METHODES

1. DEFINITIONS

Quelques définitions sont nécessaires afin d'introduire les méthodes de réalisation et de pouvoir exploiter les résultats de cette étude.

- **La toxicovigilance** : elle est définie par le décret n°99-841 du 28 septembre 1999. Elle a pour objet la surveillance des effets toxiques pour l'Homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information.
- **L'exposition** : elle décrit les éléments et les conditions de la mise à disposition d'un toxique à un organisme. Elle est un préalable à toute intoxication qui résulte de l'exposition dès lors que des effets sont observés.
- **L'intoxication** : situation pathologique consécutive à l'exposition d'un organisme à un toxique.
- **Les cas plausibles** : patients ayant été exposés à un toxique identifié et dont les signes cliniques et/ou paracliniques sont reliés à cette exposition.
- **Les cas exclus** : patients ayant été exposés à un toxique et qui ne présentent aucun signe clinique/paraclinique ; ou patients n'ayant été exposés à aucun toxique ; ou patients ayant été exposés à un toxique identifié mais dont les signes cliniques/paracliniques ne peuvent pas être reliés à cette exposition.
- **Les cas « ne se prononce pas »** : un manque d'éléments cliniques, paracliniques ou sur l'exposition pour se prononcer.
- **Les cas graves** : il s'agit de tout cas plausible dont l'exposition a entraîné une hospitalisation avec un niveau 3 du PSS (**Annexe 1**), une mise en jeu du pronostic vital immédiat, une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une anomalie ou une malformation congénitale ou un décès.

- **Code CIM 10** : 10^{ème} révision de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, publiée par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cette liste permet de coder les maladies, les signes, les symptômes, ainsi que les circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures.
- **Le PMSI** : il s'agit du programme médicalisé des systèmes d'information, dispositif faisant partie de la réforme du système de santé français ayant pour but la réduction des inégalités de ressources entre les établissements de santé. Les ressources et l'activité des établissements sont mesurées à partir d'informations quantifiées et standardisées. Les codes CIM 10 sont utilisés pour le codage PMSI
- **Réseau Oscour®** : il s'agit de l'organisation de la surveillance coordonnée des urgences, mise en place par l'InVS en 2004 suite à la crise sanitaire ayant découlé de l'épisode de canicule de 2003. Ce dispositif s'appuie sur la remontée quotidienne d'informations de structures d'urgence volontaires et permet à l'InVS d'assurer ses missions de veille, d'alerte et de surveillance épidémiologique. Au 1^{er} avril 2013, 414 structures d'urgence participent au réseau.

2. MOYENS DE RECUEIL DES DONNEES

2.1. Les centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV)

Les centres sont au nombre de 13 en France, se répartissant en 10 CAPTV et 3 centres de toxicovigilance. Ils fonctionnent à partir d'un service travaillant au sein de certains grands centres hospitaliers universitaires et ont pour missions :

- Un rôle d'information et de réponse téléphonique à l'urgence auprès du public et des professionnels de santé.
- Un rôle d'alerte, de prévention et d'information à partir de la surveillance des effets toxiques de diverses substances ou produits, constituant la toxicovigilance.
- Un rôle d'expertise toxicologique
- Un rôle d'enseignement et de recherche en toxicologie médicale

L'animation du réseau national de toxicovigilance a été confiée en 2004 à l'InVS et, depuis 2005, un comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) regroupant tous les acteurs du domaine (CAPTV, AFSSA, AFSSAPS, AFSSET, INVS, DGS, Mutualité Sociale Agricole) a été créé. Ce dernier est chargé d'animer au quotidien le travail en réseau des acteurs de la toxicovigilance **(51)**.

2.2. Le réseau Réunionnais

2.2.1. Création d'un réseau de toxicovigilance

Il n'existe pas à proprement parler de structure de type CAPTV à la Réunion. Le dispositif Réunionnais de toxicovigilance s'inscrit dans le cadre du dispositif national de toxicovigilance coordonné par l'INVS.

L'histoire du réseau Réunionnais remonte à l'épisode épidémique de Chikungunya en 2006. Les objectifs de la structure primitive étaient de surveiller les effets d'une exposition aux produits insecticides, utilisés dans la lutte anti-vectorielle, sur la santé de la population Réunionnaise. Après deux années de surveillance, étendue à l'ensemble des pesticides et répulsifs corporels, il a été décidé de créer un dispositif de toxicovigilance afin de recenser tous les cas d'intoxications rapportés à la Réunion. Officiellement, le dispositif de toxicovigilance a été mise en œuvre au 1^{er} janvier 2011, reposant localement sur un partenariat entre le CHU de la Réunion et l'INVS. La cellule interrégionale d'épidémiologie de l'Océan Indien (CIRE OI), cellule locale de l'INVS, participe donc, entre autre, au dispositif.

Le réseau est composé de 6 médecins référents et d'un biologiste, répartis dans les différents services d'urgence adulte et pédiatrique de la Réunion, impliqués dans le réseau sur la base du volontariat, et d'un coordinateur de réseau financé par l'INVS, basé au CHU de Saint Denis dans le service d'aide médicale à l'urgence (SAMU).

Le réseau émet plusieurs fois par an un bulletin d'information Point'Tox présentant l'évolution temporelle des cas d'intoxications à la Réunion et faisant également régulièrement le point sur des situations d'intérêt toxicologique, dont les expositions par baclofène **(52)**.

2.2.2. Objectifs du réseau Réunionnais

Ses objectifs sont essentiellement :

- D'identifier et de décrire les expositions aiguës humaines en obtenant les conditions d'exposition ainsi que les effets toxiques observés s'il y a lieu.
- De générer des alertes sur des produits ou substances dans le cadre d'une utilisation usuelle, d'une utilisation nouvelle, d'un mésusage ou d'une pollution envers lesquelles des mesures de prévention peuvent être envisagées.
- D'estimer et suivre l'incidence de certaines intoxications définies comme graves et d'intérêt sanitaire au plan national.

2.3. Extraction des cas exposés au baclofène

Le réseau de toxicovigilance de la Réunion récupère les données de cas exposés à partir de plusieurs sources telles que **(53)** :

- Les signalements provenant de la CVAGS de l'ARS OI. Cette dernière communique au réseau tous les cas d'expositions toxiques ayant entraîné un événement de santé dont elle a pris connaissance. Ces données peuvent être récupérées à partir des précisions données par les certificats de décès réalisés sur l'île. Toutes les informations complémentaires telles que l'âge, le sexe et le type de toxique sont obtenues.
- Les signalements provenant d'autres partenaires tels que médecins généralistes, médecins scolaires, ou pharmaciens.
- Les extractions automatiques quotidiennes à partir des bases de données du logiciel de régulation du SAMU 974 (CENTAURE 15). Ces extractions permettent de repérer un éventuel signal et d'en informer la CVAGS.
- Les extractions hebdomadaires à partir des codes CIM 10 liés aux passages sur l'ensemble des services d'urgence de la Réunion. Ces informations collectées permettent d'alimenter les bases de données du réseau national Oscour® auquel adhèrent la totalité des services d'urgence de la Réunion.

- Les extractions mensuelles à partir du PMSI réalisées lors des hospitalisations pour intoxications, encore une fois à partir des codages CIM 10.
- Sur demande, les données extraites de la base nationale des expositions sont retransmises au réseau de toxicovigilance réunionnais.

Chaque cas extrait de la base de données des passages aux urgences ou du PMSI fait l'objet d'une fiche d'investigation remplie par les médecins référents ou par d'autres praticiens hospitaliers des services concernés par le cas d'exposition. Ces renseignements complémentaires permettent de classer chaque cas comme plausible, exclu ou « ne se prononce pas ». Les cas plausibles vont être séparés en cas graves ou non graves, en vue d'une éventuelle investigation afin de sensibiliser la population ou le milieu médical.

3. EXPLOITATION DES DONNEES

Les données de cette étude ont été obtenues auprès du réseau de toxicovigilance Réunionnais, après accord des différents référents des services d'urgence de l'île et de la coordinatrice du réseau. Les informations obtenues reflétaient une exhaustivité de recueil sur les 7 derniers semestres ayant suivi la création officielle du réseau.

Pour chaque cas exposé enregistré par le réseau, les données épidémiologiques et toxicologiques ont été colligées. L'âge, le sexe, la date de recours aux premiers soins, ainsi que les antécédents toxicologiques et médicaux des patients ont pu être récupérés de façon quasi exhaustive. Les cas de patients exposés ayant été pris en charge sur les services d'urgence du CHU Nord St Denis et CHU sud St Pierre, bénéficiant d'une plateforme logicielle médicale commune (Crossway©), ont été repris au cas par cas afin de vérifier les données précédemment récupérées et de les compléter. Les patients ayant été pris en charge initialement sur les hôpitaux périphériques de St Benoit (GHER) et de St Paul (CHGM) ont fait l'objet d'une consultation de leurs dossiers de prise en charge médicale sur les logiciels médicaux utilisés respectivement.

Ainsi il a été possible de compléter les informations avec les symptômes présentés par les patients lors de leur prise en charge initiale, les doses supposées ingérées (DSI), les

éventuels toxiques associés à une exposition au baclofène ainsi que le devenir de ces patients, qu'ils aient été pris en charge ou non dans un service de réanimation pour défaillance vitale.

Les quelques données statistiques ont été obtenues à partir d'un Test de Student permettant de comparer les mesures de variables quantitatives (âge, DSI) effectuées sur des groupes de sujets indépendants (sexe, cas plausibles). Le seuil de significativité alpha étant celui communément admis de 5%.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques

Depuis la création du réseau de toxicovigilance Réunionnais au 1^{er} janvier 2011, 28 expositions au baclofène ont été recensées. Notre étude rétrospective a été prolongée jusqu'à la fin du premier semestre 2014, afin de refléter au mieux les variations du nombre de cas d'exposition au baclofène, que cette molécule ait été utilisée seule ou associée à d'autres toxiques.

Parmi ces 28 cas exposés, 3 patients ont été pris en charge à 2 reprises pour une exposition récidivante au baclofène.

1.1. Evolution temporelle de l'ensemble des cas d'exposition recensés

L'évolution du nombre de cas de patients exposés variait selon la figure 6. Les résultats ont été exprimés de façon semestrielle afin de sensibiliser l'évolution des données observées.

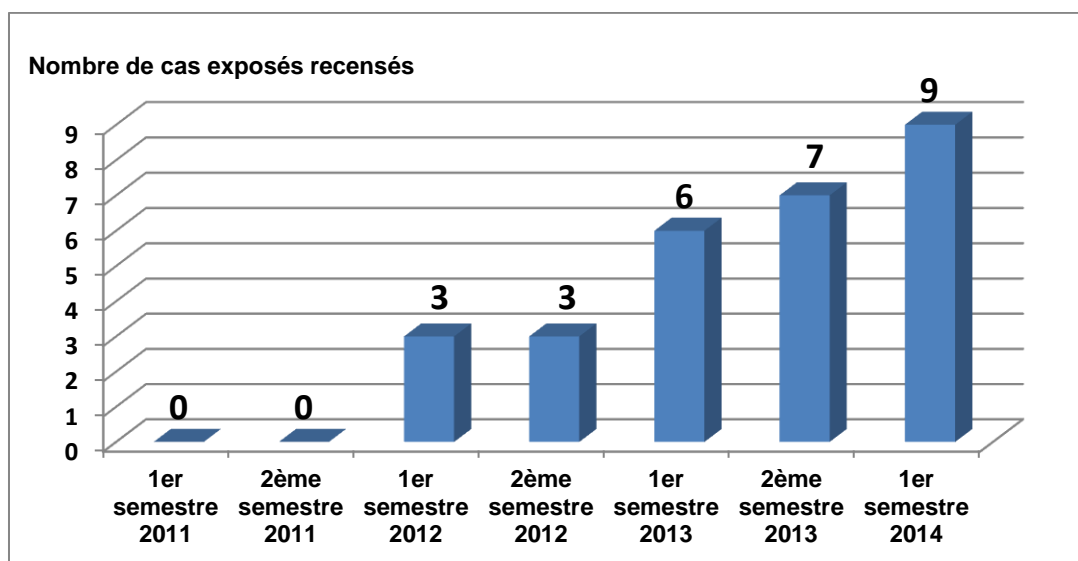


Figure 6 : Evolution du nombre total de cas exposés recensés par le réseau de toxicovigilance Réunionnais, de façon semestrielle, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2014

Nous ne disposons malheureusement pas de données concernant les cas exposés au baclofène avant l'année 2011. En ce qui concerne cette même année 2011, l'exhaustivité de recueil, de la part de notre réseau de toxicovigilance, ne retrouvait aucun cas d'exposition au baclofène. Par contre, entre 2012 et 2014, les inclusions de cas exposés allaient croissantes. En effet nous pouvions observer que le nombre de cas exposés au baclofène avait doublé sur l'île entre les 1^{ers} semestres 2012 et 2013, et même triplé entre les 1^{ers} semestres 2012 et 2014.

1.2. Evolution temporelle des cas d'exposition plausibles

Parmi les 28 expositions recensées sur ces 7 derniers semestres, 20 ont été considérées comme plausibles par le réseau, soit 71% des cas, et 8 comme exclues. Aucune classification comme « ne se prononce pas » n'a été relevée.

La répartition temporelle selon la définition des cas plausibles utilisée par le réseau de toxicovigilance Réunionnais a été décrite dans la figure 7 ci-dessous. On notait malgré tout une évolution du nombre d'expositions plausibles depuis la création du réseau.

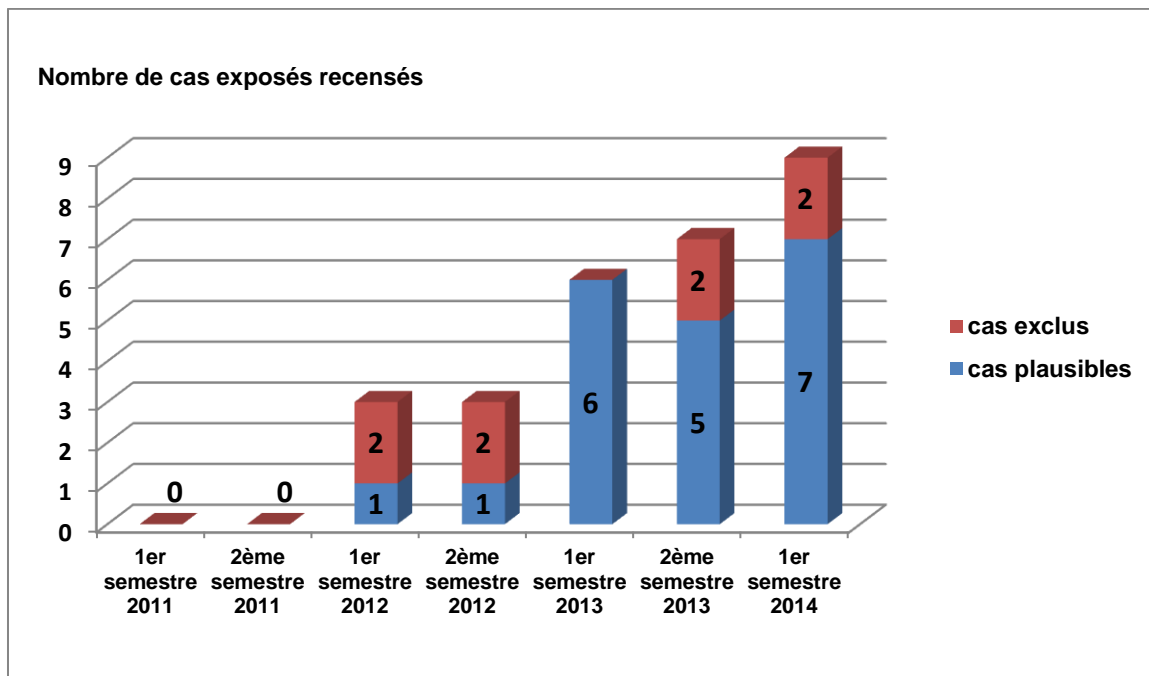


Figure 6 : Evolution du nombre total de cas exposés recensés par le réseau de toxicovigilance Réunionnais, de façon semestrielle, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2014. Répartition selon la définition de cas du réseau de toxicovigilance : cas « plausibles » et cas « exclus »

1.3. Répartition géographique de la prise en charge initiale des cas d'exposition plausibles recensés

Durant cette période de 3 années et demie, tous les services d'urgence de l'île ont recensé des cas d'exposition « plausible ». La répartition de ces cas est décrite dans la figure 8.

Nous avons observé une disparité importante concernant le volume d'inclusion de cas exposés par les différents services d'urgence. Le service d'urgence du CHU nord a pris en charge près de $\frac{3}{4}$ des cas exposés au baclofène, soit trois fois plus de cas que le CHU sud. Les services d'urgence de l'ouest (CHGM) et de l'est (GHER) ont quant à eux inclus un seul cas chacun.

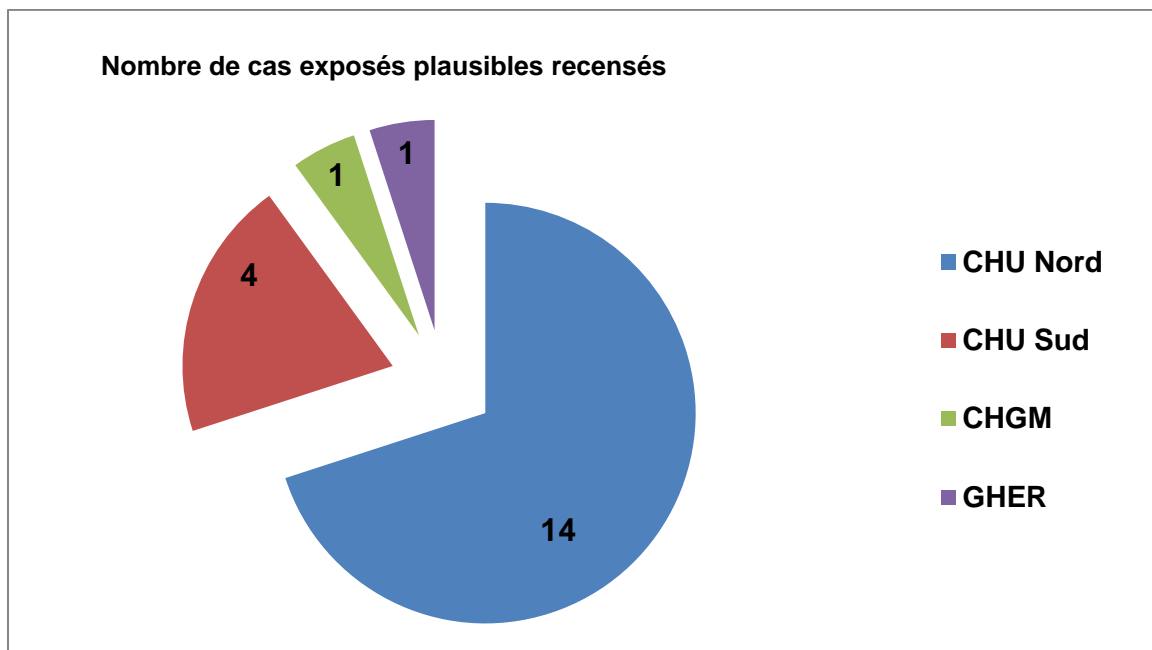


Figure 8 : Répartition géographique de la prise en charge initiale des cas exposés plausibles recensés au sein des quatre services d'urgence de l'île de la Réunion.

1.4. Age moyen et sex-ratio des cas exposés

L'âge moyen des cas exposés plausibles, tous sexes confondus, dans notre étude était de $42,5 \pm 12$ ans, avec une médiane de 40,5 ans. En ce qui concerne les expositions suicidaires, l'âge moyen était de 41 ± 9 ans. Aucune différence significative n'était retrouvée entre la moyenne d'âge des femmes et celle des hommes exposés ($p=0,63$).

Les âges extrêmes retrouvés étaient de 18 et 74 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre la moyenne d'âge des cas plausibles, et celle des cas non plausibles ($p=0,74$).

Le sex-ratio retrouvé pour les cas d'exposition plausibles était de 1.

1.5. Antécédents médicaux et modes d'exposition des cas plausibles

Un contexte d'alcoolisme chronique ou de suivi addictologique pour l'alcool étaient retrouvés pour 79% des cas plausibles. Des antécédents d'autolyse médicamenteuse étaient retrouvés pour 67% des cas.

Il est à noter que parmi ces 20 cas plausibles exposés, une patiente de 50 ans était traitée par baclofène pour des complications après AVC, une patiente de 18 ans était exposée après prise des médicaments de l'un des parents et une patiente de 55 ans avait détourné le baclofène prescrit pour son mari. Le traitement par baclofène était détenu par le cas exposé, a priori pour une utilisation personnelle dans un contexte de sevrage, chez 85% des cas plausibles recensés.

Au sein de notre série de 20 cas plausibles, l'utilisation du baclofène, associée ou non à d'autres substances, était marquée par une conduite suicidaire dans 85% des cas. Deux cas plausibles étaient concernés par un mésusage médicamenteux sans conduite suicidaire et un dernier cas était dû à une erreur de thérapeutique, débutée 5 jours auparavant à une posologie de 30 mg par jour, chez un patient de 74 ans insuffisant rénal chronique (clairance de Cockcroft = 13) ayant donc présenté des troubles de la conscience dès le 4^{ème} jour de traitement par baclofène.

1.6. Autres molécules associées lors des expositions plausibles

La suspicion ou l'affirmation d'une ivresse aiguë associée à l'exposition au baclofène étaient retrouvées pour 56% des cas plausibles avec contexte suicidaire. L'éthanolémie moyenne mesurée initialement pour sept d'entre eux était de $2,15 \pm 0,9$ g/L. En dehors de la prise d'alcool, d'autres toxiques étaient associés au baclofène pour 60% des cas plausibles avec conduite suicidaire. Les médicaments psychotropes et déprimeurs du système nerveux central représentaient ceux les plus souvent associés, ou supposés associés, lors des conduites suicidaires, soit 75% des cas de co-exposition, parmi

lesquels essentiellement les benzodiazépines ou apparentés. Les cas d'exposition isolée plausible au baclofène étaient au nombre de 8, soit 40% des cas, dont 3 cas sans intentions suicidaires clairement affirmées. La figure 9 ci-dessous reprend les différents toxiques médicamenteux associés au baclofène pour les 12 cas plausibles co-exposés.

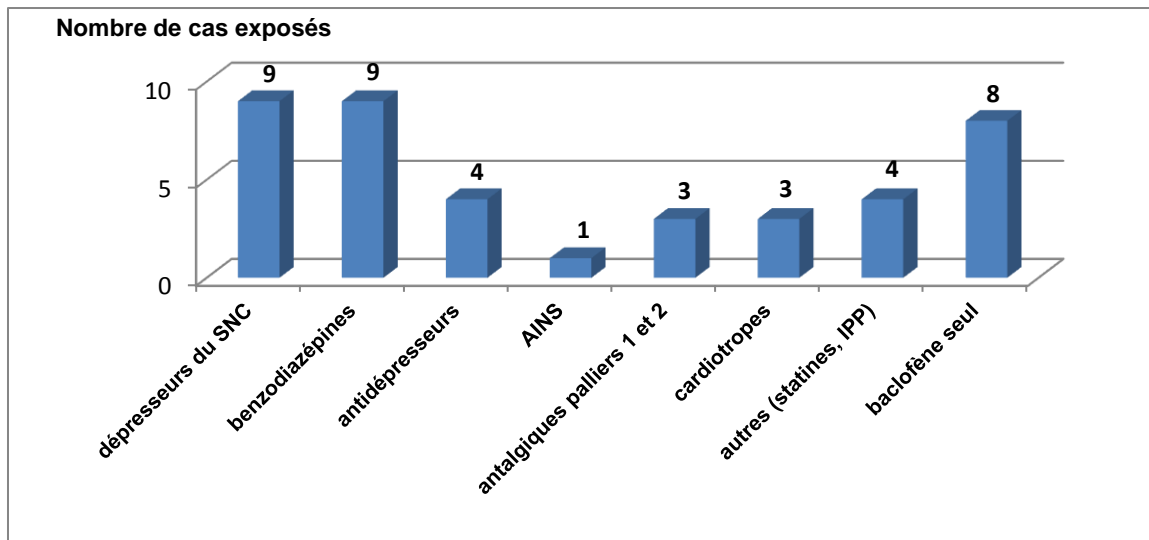


Figure 9 : Répartition du nombre de co-expositions selon les classes médicamenteuses retrouvées parmi les cas exposés recensés

2. Dose supposée ingérée (DSI)

La DSI était colligée pour 16 des 20 patients recensés, soit 80% des cas plausibles, dont un patient insuffisant rénal sur une intoxication subaiguë involontaire évoluant depuis 5 jours à la dose de 30 mg de baclofène par jour. En ce qui concerne les intoxications aiguës chez les cas plausibles, la DSI moyenne était de 308 ± 194 mg. La DSI moyenne dans le contexte suicidaire était identique. Pour 11 patients, soit 73% des cas plausibles, les DSI étaient supérieures ou égales à 200 mg, facteur prédictif du risque d'apparition de signes de gravité tels que coma, dépression respiratoire et convulsions. Un seul des cas recensés présentait une DSI strictement inférieure à 100 mg. La figure 10 détaille la répartition de ces DSI.

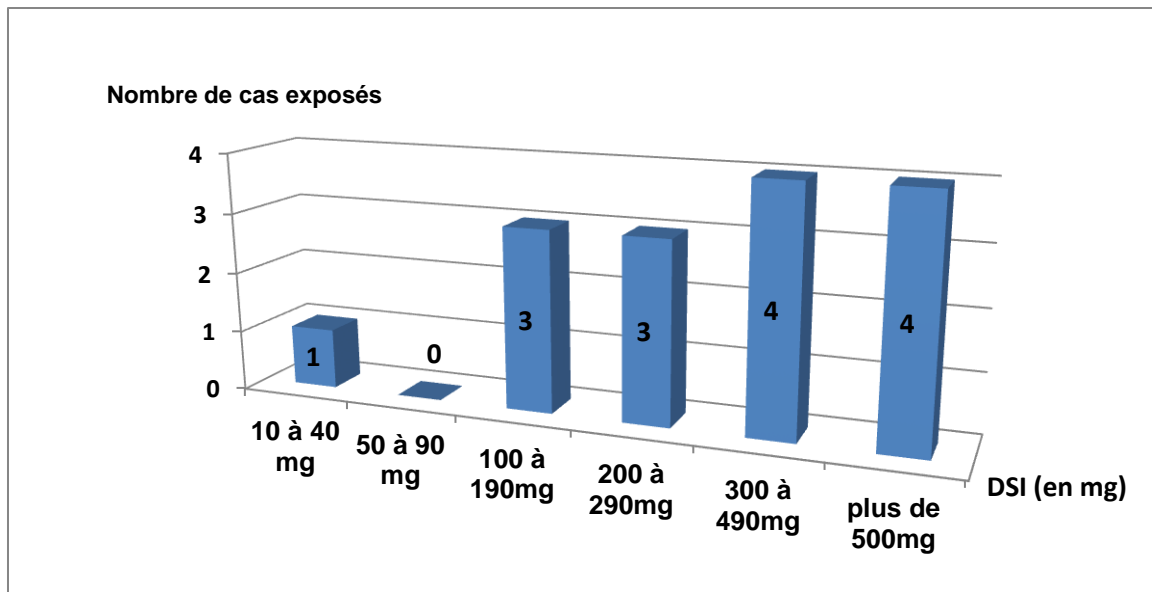


Figure 10 : Répartition des cas exposés plausibles recensés en fonction des doses supposées ingérées (DSI) retrouvées

Parmi les huit cas d'expositions isolées au baclofène, la DSI était retrouvée pour cinq d'entre eux avec une DSI moyenne de 420 ± 164 mg. Trois de ces patients étaient également intoxiqués par l'alcool. La DSI moyenne des cas plausibles présentant une poly-intoxication médicamenteuse était de 252 ± 190 mg, sans différence significative avec la DSI moyenne des expositions isolées au baclofène ($p=0,11$).

3. Signes cliniques présents lors des premières heures de prise en charge

Au cours des expositions au baclofène, associées ou non à d'autres toxiques, les manifestations neurologiques étaient principalement rencontrées, allant de la simple bradypsychie au coma, en passant par des crises comitiales. Cinq cas ont présenté un épisode épileptique dans les 24 heures ayant suivi la prise en charge initiale, 50% de ces cas plausibles présentaient un coma définit par un score de Glasgow inférieur ou égal à 7 (**Annexe 2**), neuf cas présentaient un état allant de l'agitation psychomotrice à la bradypsychie.

En ce qui concerne les 8 expositions au baclofène seul, 4 cas présentaient une comitialité dans les 24 heures de la prise en charge initiale et 6 cas présentaient un coma dans les heures suivant la prise en charge. Compte tenu d'un manque de

données dans les dossiers, aucun lien n'a pu être fait entre heures supposées d'exposition et délais d'apparition des signes cliniques.

Les manifestations cardio-circulatoires et rythmiques étaient fréquentes, présentes pour des DSI supérieures à 100 mg chez quatre patients et associées dans l'un des cas à une prise de vérapamil ne pouvant expliquer à elle seule ces effets hémodynamiques. Deux autres patients présentaient un segment QT allongé sur l'ECG, défini par un QT corrigé supérieur à 450 millisecondes, avec pour l'un d'entre eux un contexte d'hypokaliémie à 3,1 mmol/L pouvant expliquer les troubles observés, ce qui n'était pas le cas pour l'autre patient. Deux cas graves d'exposition isolée au baclofène présentaient une bradycardie sinusale et des troubles hémodynamiques.

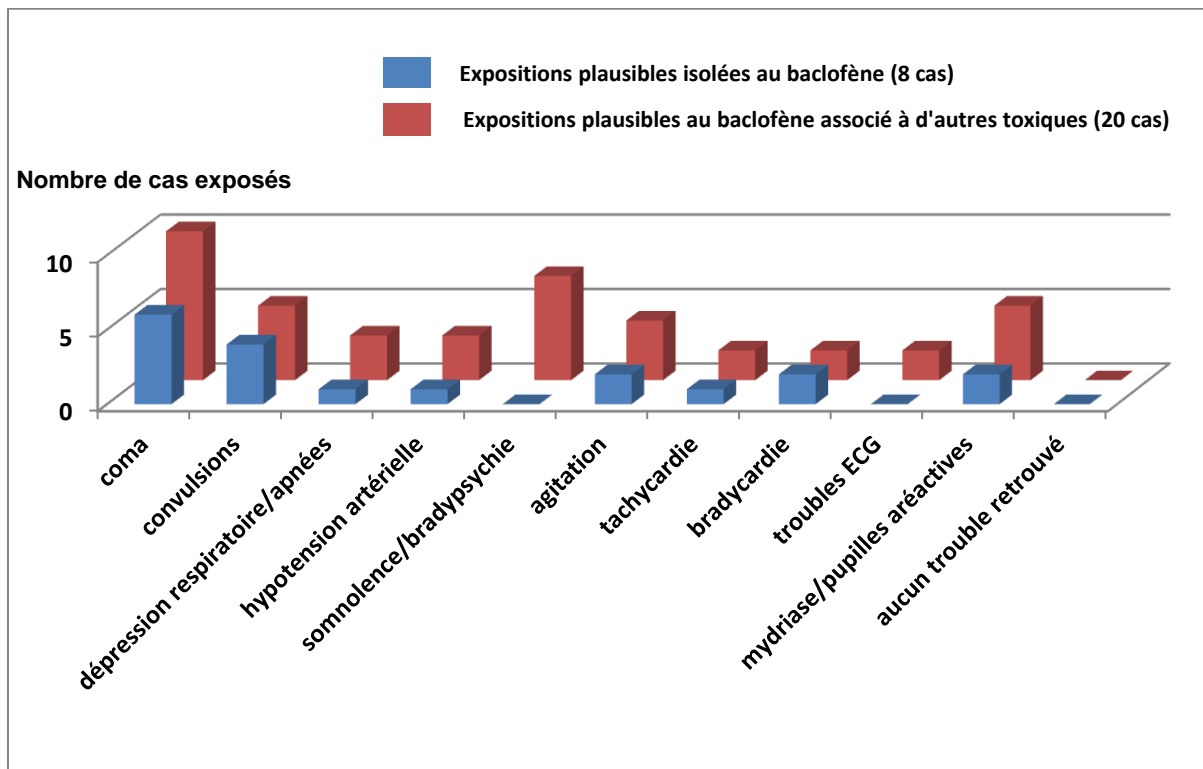


Figure 11 : Répartition des signes cliniques et troubles sévères rencontrés chez les cas exposés plausibles au baclofène, dans les heures suivant la prise en charge, en fonction de l'association, ou non, d'autres toxiques médicamenteux.

4. Relation entre symptômes initiaux et DSI rapportées

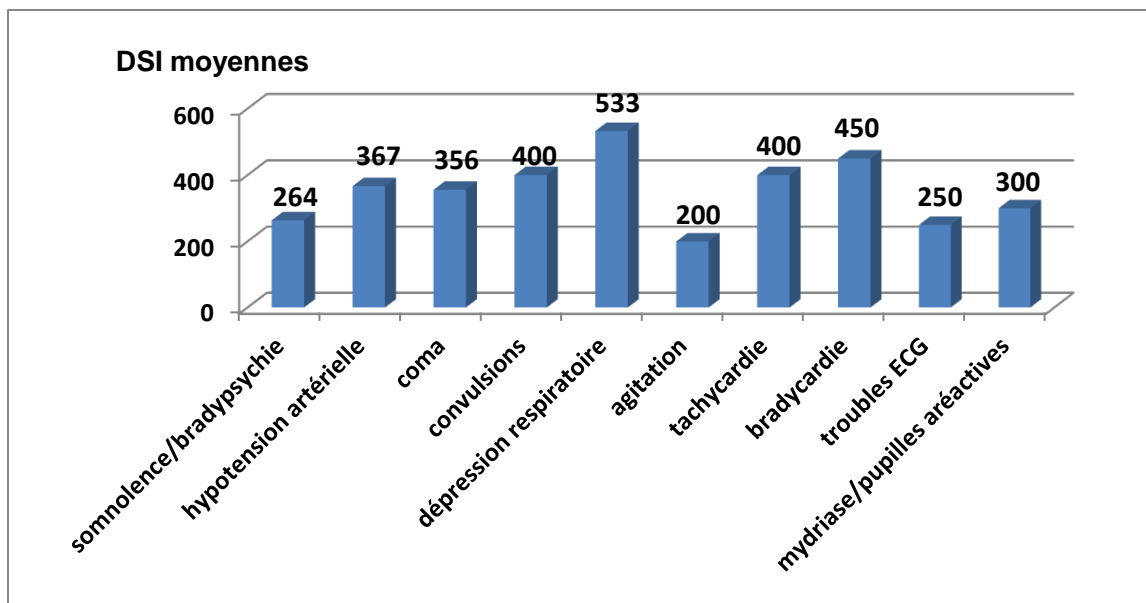


Figure 12 : DSI moyennes en fonction des signes cliniques et troubles rencontrés chez l'ensemble des cas exposés plausibles.

La figure 12 montre que les signes de défaillances vitales, tels que coma ou dépression respiratoire, apparaissaient pour des DSI moyennes élevées, bien supérieures à 200 mg de prise moyenne. Il en était de même pour l'apparition des troubles hémodynamiques ou des perturbations affectant l'ECG. Tous ces résultats étaient interprétés à partir d'un nombre de patients limité et probablement insuffisant.

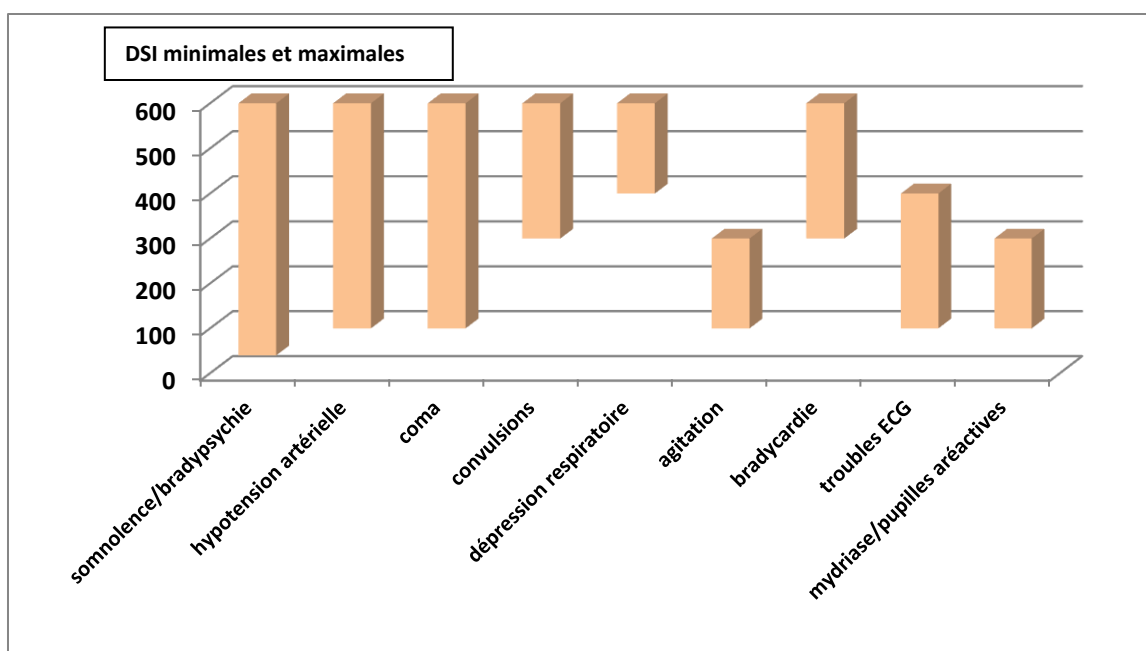


Figure 13 : Intervalles entre DSI minimales et DSI maximales retrouvées, en fonction des signes cliniques ou troubles présents dans les premières heures de prise en charge.

5. Orientation initiale des cas exposés plausibles

5.1. Cas ayant bénéficié d'une prise en charge réanimatoire

Après une exposition aigue, les patients ayant bénéficié d'une surveillance intensive représentaient 55% des cas plausibles, dont 10 patients considérés comme « cas graves » pris en charge en service de réanimation, et 1 patient surveillé étroitement dans un service de soins intensifs. 40% des patients étaient surveillés en unité d'hospitalisation de courte durée et étaient dans la majorité des cas transférés par la suite dans une unité de spécialité psychiatrique. Le patient présentant une exposition semi-aigue, liée à des prescriptions inadaptées compte tenu de son insuffisance rénale terminale, a été admis en service de réanimation et intubé.

L'orientation initiale des patients est décrite dans la figure 14 ci-dessous.

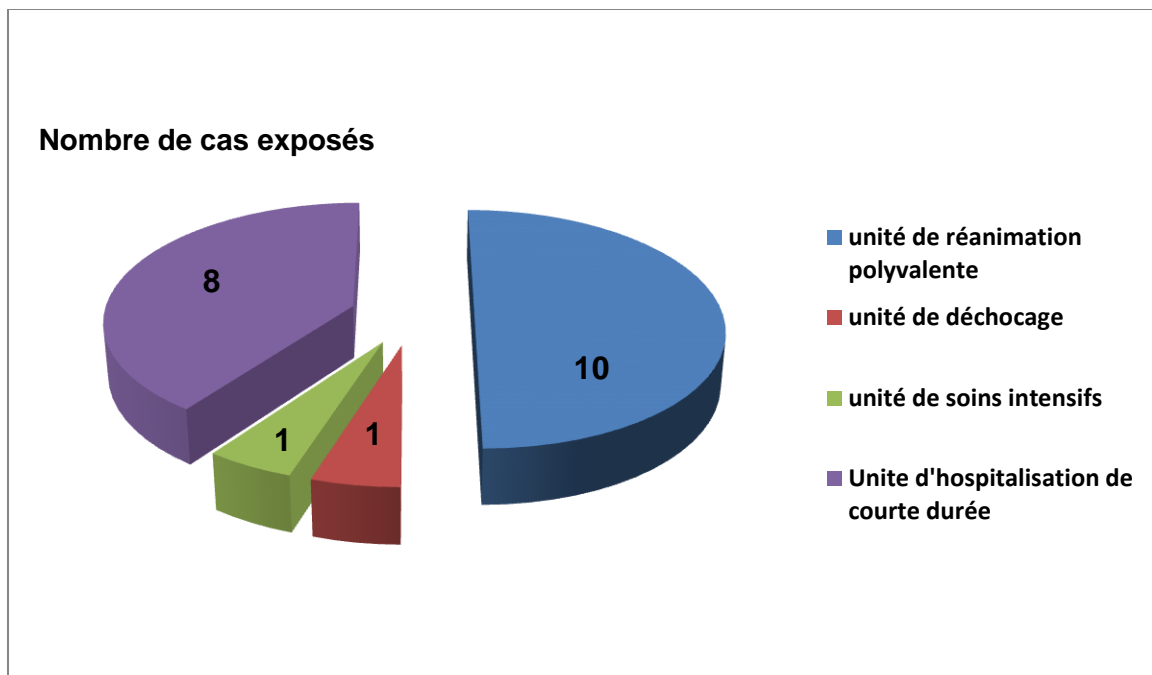


Figure 14 : Orientation des cas exposés plausibles lors des premières 24 heures de prise en charge.

5.2. Durées de ventilation et d'hospitalisation chez les cas réanimatoires

La durée moyenne de ventilation retrouvée pour huit des dix patients pris en charge en réanimation avec intoxication aiguë était de $4,2 \pm 2,1$ jours, les données colligées étant insuffisantes pour les deux patients manquants. Cette durée de ventilation s'étendait de un à sept jours. L'IGS II mesuré pour ces derniers patients était de 44.

Pour ces patients initialement réanimatoires, la durée totale moyenne d'hospitalisation dans un service médical, service de réanimation compris, était de six jours, avec des extrêmes allant de trois à douze jours. Par la suite, la plupart des patients étaient pris en charge en milieu psychiatrique, une fois les problèmes somatiques réglés. En ce qui concerne l'ensemble des cas plausibles, la durée moyenne d'hospitalisation était également proche de quatre jours. Les patients non réanimatoires restaient hospitalisés en moyenne trois jours.

6. Mortalité liée aux expositions par baclofène

La littérature a pu décrire de rares cas de décès au décours d'intoxications massives par baclofène ou dans le cas de prises en charge très tardives chez des patients fortement exposés. Il n'a pas été retrouvé de tels cas dans notre série de patients, malgré une proportion importante de patients ayant nécessité la prise en charge d'une ou plusieurs défaillances vitales.

DISCUSSION

1. Intérêts et limites de l'étude

1.1. Intérêts de l'étude

Cette étude descriptive avait le mérite d'être la première menée concernant les risques toxiques du baclofène à la Réunion, département Français particulièrement concerné par les problèmes liés à l'alcoolisme. Elle a aussi été une des premières études s'intéressant aux contextes d'exposition et au devenir des patients exposés.

Elle a mis en évidence l'importance de l'existence d'un réseau de toxicovigilance capable d'observer et de mesurer avec exhaustivité les cas d'exposition, d'autant plus lors de la mise sur le marché d'une nouvelle molécule ou, comme dans le cas du baclofène, de l'apparition d'une nouvelle indication thérapeutique potentielle.

Les conséquences des intoxications par le baclofène sont mal connues de la population médicale, bien que décrites depuis longtemps dans le cas des traitements à visée myorelaxante. Les nouvelles posologies conséquentes utilisées dans le cas du sevrage alcoolique induisent des risques nouveaux. L'utilisation du baclofène, actuellement encadrée par une RTU doit être prudente, en attendant les résultats encourageants, ou non, de futures études. Faire le point sur la symptomatologie observée, éclaircir les contextes d'exposition et les particularités Réunionnaises, et surtout évaluer le devenir de ces patients, faisaient partie des objectifs de cette étude.

1.2. Limites et biais de l'étude

Bien que cette étude ait été menée sur une durée de plus de 3 ans et sur une population Réunionnaise avoisinant le million d'habitants, seuls 28 cas d'exposition ont été recensés, dont 20 cas considérés comme plausibles sur lesquels nous nous sommes penchés plus particulièrement.

Les données récupérées l'ont été de façon rétrospective, impliquant donc des biais informatifs éventuels. Les résultats dépendaient donc de la bonne tenue des dossiers médicaux et des informations recherchées, ou pas. Les données manquantes concernant la prise en charge initiale, les antécédents et le devenir des cas ont été colligées à partir des dossiers médicaux informatisés.

Les doses supposées ingérées ont été déterminées auprès de la famille, à partir des dires des patients quand cela était possible ou par comptage des comprimés manquants, constituant également un biais informatif potentiellement important.

Notre étude descriptive retrouvait une proportion significative de poly-intoxications médicamenteuses, soit 12 patients, qui risquaient fortement de perturber la symptomatologie clinique observée, d'affecter la gravité ainsi que le devenir des cas exposés.

2. Données épidémiologiques

2.1. Evolution temporelle et répartition géographique des cas d'expositions recensés à la Réunion

Les données nationales retrouvaient un nombre d'expositions significativement plus important après 2008, période correspondant à la publication du Livre du Dr Ameisen. A notre échelle locale, les données n'ont été officiellement disponibles qu'à partir du 1^{er} janvier 2011, date de mise en place du réseau de toxicovigilance. Les données n'ont retrouvé aucun cas d'exposition en 2011 mais les semestres suivants semblaient, sans grande surprise, suivre une tendance significativement croissante, les cas plausibles évoluant de la même façon.

Nous sommes probablement au début d'un phénomène concernant une nouvelle molécule qu'il conviendrait de surveiller étroitement et dont les prescriptions devraient être sérieusement encadrées, que les futures études concernant l'indication dans le sevrage alcoolique s'avèrent favorables ou non. Les effets toxiques doivent être connus des praticiens urgentistes compte tenu du nombre d'expositions croissantes et des conséquences potentiellement létales, mais aussi et surtout des médecins prescripteurs, qu'ils soient généralistes, addictologues ou médecins psychiatres. Les prescriptions de baclofène pourraient ainsi être limitées et contrôlées, dans des contextes de poly-

intoxications médicamenteuses volontaires répétées ou de comportements particulièrement à risques.

La majorité des patients recensés, soit près de 75% d'entre eux, étaient pris en charge au sein du service d'accueil d'urgence de Saint Denis (CHU Nord), ce malgré un volume de passage aux urgences (**Annexe 3**) légèrement supérieur pour le site du Sud (CHU Sud), comparable pour le site Ouest (CHGM) et deux fois moindre pour le site Est (GHER). Bien que centre référent, et malgré une exhaustivité de recueil, les raisons de cette prédominance n'étaient pas claires et nos données recueillies n'ont pas permis d'apporter d'élément de réponse. Elles découlaient probablement de pratiques locales différentes des autres régions de l'île, en ce qui concerne la prise en charge du patient au cours du sevrage alcoolique.

2.2. Age et sexe des cas exposés plausibles

L'âge moyen d'exposition retrouvé dans notre étude, tous contextes confondus, était sensiblement plus élevé que l'âge moyen retrouvé dans la population nationale, soit 42 ans versus 36 ans. En ce qui concerne le contexte suicidaire, là aussi les patients Réunionnais étaient plus âgés, avec un âge moyen de 41 ans versus 34 ans en métropole. Ces résultats étaient probablement liés à une prescription de baclofène nettement plus timide et tardive sur notre île, ciblant essentiellement des patients plus âgés et ayant échoué lors de la mise en place de solutions annexes pour lutter contre le craving.

Concernant le sexe des cas exposés, les deux sexes étaient répartis de façon homogène dans notre série. Ces résultats étaient probablement le fait d'une prédominance masculine dans l'alcoolisme chronique (avec un rapport de quatre au plan national), et donc d'une utilisation plus importante de moyens de sevrage tels que le baclofène, s'équilibrant avec une prédominance suicidaire médicamenteuse communément reconnue chez les femmes (**54**).

2.3. Contextes d'exposition et antécédents des cas exposés plausibles

Le contexte d'alcoolisme chronique était retrouvé, de façon attendue, dans les antécédents médicaux de près de quatre patients sur cinq. Il était intéressant de noter

que pour trois patients, le baclofène n'était pas utilisé à des fins de sevrage alcoolique, mais soit utilisé à visée myorelaxante, soit dérobé à un proche. En ce qui concerne les patients restants, les informations sur l'origine des prescriptions, ainsi que l'indication du baclofène à des fins de sevrage alcoolique ou non, n'étaient pas retrouvées dans les dossiers médicaux investigués.

Dans l'enquête nationale réalisée par le comité de coordination du réseau de toxicovigilance entre 2000 et 2010, le contexte suicidaire représentait près d'un patient sur trois. Notre étude Réunionnaise révélait quant à elle une proportion de comportements suicidaires bien plus importante entre 2011 et 2014, soit 85% des cas exposés plausibles. Deux patients sur trois présentaient des antécédents d'autolyse médicamenteuse, donc des risques de repasser à l'acte, l'alcoolisme chronique et son sevrage étant reconnus dans la littérature comme d'importants facteurs de risque de syndrome dépressif, de troubles de l'humeur mais surtout d'acte suicidaire **(55) (56) (57)**. D'un autre point de vue, 20 à 60% des suicidants présenteraient une dépendance alcoolique. Cette situation pourrait faire discuter de la nécessité de prise de précautions concernant les prescriptions mais aussi de l'intérêt d'un suivi étroit chez ce type de patient à risque suicidaire, d'autant plus qu'ils présentent des antécédents autolytiques.

Malgré un faible nombre de patients recensés, cette étude a également fait apparaître un cas de mésusage médicamenteux ainsi qu'un cas de prescription inadéquate chez un patient insuffisant rénal et donc prédisposé aux effets toxiques de doses croissantes de baclofène et d'emblée maximales, à l'encontre des recommandations existantes. Le cas était isolé mais semblait démontrer l'intérêt d'une information large et adaptée à destinée des nouveaux médecins prescripteurs.

2.4. Autres substances associées à la prise de baclofène

Notre étude révélait une association significative entre prise d'alcool et cas d'exposition au baclofène, soit près de 50% des cas, avec des alcoolémies mesurées le plus souvent au delà des 2 g/L. Ces données étaient en accord avec celles de la littérature mais différentes des données analysées au plan national par le comité de coordination du réseau de toxicovigilance entre 2003 et 2007 (cinq intoxications œnoliques parmi les 84 cas exposés avec conduites suicidaires). De nombreuses études associent la crise suicidaire à la prise récente d'alcool, parmi lesquelles une étude réalisée dans un service d'accueil d'urgence en Finlande qui retrouvait une proportion de 62% de patients admis pour tentative de suicide et ayant présenté une consommation d'alcool concomitante **(58)**. Une autre étude, française cette fois ci, retrouvait un taux de 36,5%

d'intoxications œnoliques aiguës chez les patients admis pour intoxication médicamenteuse volontaire (59).

Cette alcoolisation aiguë peut fortement potentialiser les effets toxiques des médicaments ingérés à visée suicidaire, impliquant une gravité supplémentaire. D'autre part, par un probable effet de désinhibition, l'alcool favoriserait la réalisation de gestes à forte létalité, de façon non forcément corrélée au niveau d'intention suicidaire initial quand il est présent (60).

Pour deux patients sur trois, les expositions suicidaires au baclofène étaient associées à la prise concomitante d'autres toxiques médicamenteux. Les psychotropes et traitements déprimeurs du système nerveux central, notamment les benzodiazépines, étaient présents dans $\frac{3}{4}$ des expositions, majorant des signes cliniques déjà connus lors des intoxications par baclofène seul ou pouvant éventuellement parfois en limiter le retentissement en diminuant par exemple le seuil épileptogène.

3. Symptomatologie observée et DSI

Plus de $\frac{3}{4}$ des cas plausibles avec expositions aiguës présentaient des DSI importantes supérieures à 200 mg et 55% de ces cas présentaient une ou plusieurs détresses vitales imposant une hospitalisation avec mesures de réanimation, en totale concordance avec les données jusque là connues.

Le coma apparaissait pour une DSI moyenne de 350 mg et à partir de DSI minimales de 100 mg. Les données du CCTV retrouvaient une DSI moyenne de 280 mg et une dose minimale responsable de coma de 100 mg, en concordance avec nos données. En ce qui concerne les éléments de comitialité associés, ceux-ci apparaissaient dans notre étude pour une DSI moyenne de 400 mg et pour des DSI minimales de 300 mg. En comparaison, les données du CCTV retrouvaient une DSI moyenne de 315 mg mais aussi, dans des circonstances mal précisées, une DSI minimale responsable de convulsions à 60 mg. Enfin, les complications respiratoires apparaissaient pour une DSI moyenne de 530 mg contre 190 mg pour le CCTV, et des DSI minimales de 400 mg versus 80 mg. Ces différences significatives étant probablement liées à des bradypnées ou des apnées, signes précurseurs, passés inaperçues lors de la prise en charge et de la surveillance des patients.

Ces prises massives supposées de baclofène, qu'elles soient associées ou non à d'autres toxiques, devraient inciter à la prudence et à la suspicion chez le médecin qui pourrait être confronté à une intoxication par baclofène. Une surveillance étroite devrait s'imposer, même en l'absence de signes de gravité initiaux. Nous l'avons vu, des signes de gravité tels que le coma pouvaient apparaître ou se renforcer dans les heures faisant suite à l'ingestion. A partir d'une DSI de 100 mg, il serait licite de prolonger la surveillance de tels patients, en prenant en compte bien sur les autres toxiques associés.

4. Devenir des cas exposés

Notre étude retrouvait une proportion significative de patients réanimatoires, corrélée à des DSI moyennes élevées. En effet près de 2/3 des cas plausibles avec intoxication aigue ont été hospitalisés pour la prise en charge d'au moins une défaillance vitale. 50% des patients ont du être ventilés artificiellement, sur une durée moyenne de quatre jours. Aucun décès n'a été à déplorer parmi tous les cas recensés pendant plus de trois années à la Réunion, de la même manière un seul décès était constaté sur les données du CCTV de 2003 à 2007.

Malgré l'absence d'une mortalité significative lors des expositions au baclofène, un patient sur deux a bénéficié de mesures de réanimation invasives et potentiellement iatrogènes. De part ces chiffres, ainsi que l'importance des DSI retrouvées, les intoxications par baclofène ne devraient pas être minimisées, il conviendrait, pour le médecin confronté, de se méfier de l'évolution de ce type d'intoxication, au potentiel malgré tout létal.

CONCLUSION

Cette étude souligne encore une fois le rôle fondamental de l'existence d'un réseau de toxicovigilance, notamment de par ses missions d'information auprès de la population médicale. Cette nouvelle indication du baclofène a séduit le public ainsi qu'une partie des médecins confrontés à la prise en charge de la dépendance alcoolique, de façon probablement précipitée et compte tenu de l'absence de mesures de lutte réellement efficaces, en négligeant les risques inhérents à l'utilisation d'une telle molécule à de telles posologies, jusque là inusitées. Le médecin généraliste s'est même vu attribuer un rôle de prescripteur « encadré », après mise en place de la RTU en mars 2014.

La littérature médicale retrouve, chez cette population affectée par l'alcoolodépendance, une fragilité exacerbée vis-à-vis des conduites suicidaires, souvent répétées et marquées par une sévérité plus importante que pour le reste de la population. Aucun décès n'a heureusement été signalé. Les résultats d'études conduites au niveau national vont dans le même sens, bien que ces cas d'exposition soient marqués, comme nous l'avons retrouvé à la Réunion, par un taux significatif de prises en charge de type réanimatoires. Les signes cliniques observés lors des expositions étaient les mêmes que ceux décrits dans les études nationales. Compte tenu des DSI souvent très importantes et des toxiques fréquemment associés, les troubles de type neurologiques (coma, dépression respiratoire et convulsions) prédominaient et expliquaient un fort taux d'intubations.

Parmi les 20 cas recensés comme plausibles sur plus de trois années par notre réseau de toxicovigilance, et ce malgré une prépondérance d'expositions de nature suicidaire, des situations de mésusages médicamenteux ainsi que de prescriptions inadaptées sont apparues. Ces dernières impliquent davantage notre responsabilité en tant que médecins prescripteurs. Il est donc primordial que l'ensemble de la communauté médicale en charge de tels patients, que ce soit dans la prise en charge du sevrage, du suivi de la personne dépendante ou dans la gestion des cas d'intoxications, soit informée des risques, des précautions d'usage et des mesures à adopter en cas d'intoxication. L'incidence de cette intoxication à la Réunion reste pour le moment assez faible, mais l'analyse des cas recensés depuis 2011 nous fait penser que ceci ne durera pas.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Observatoire régional de santé de la Réunion. Tableau de bord sur les addictions à la Réunion. Synthèse des résultats par produit. Actualisation des données disponibles en 2013. Décembre 2013.
- 2) Société française d'alcoologie. Référentiel de bonnes pratiques cliniques. Sevrage alcoolique et comorbidités psychiatriques. Evaluation des pratiques professionnelles en alcoologie. Décembre 2006.
- 3) Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity. Br Med J. 1971 Oct 2; 4(5778):15-72.
- 4) Barry A. Sachais, James N. Logue, Michael S. Carey. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1977; 34(7):422-428.
- 5) Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1979 Aug; 6(3):351-4.
- 6) Saissy JM, Demazière J, Vitris M et al. Treatment of severe tetanus by intrathecal injections of baclofen without artificial ventilation. Intensive Care Med. 1992; 18(4):241-4.
- 7) Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. Drug Alcohol Depend. 1993 Sep; 33(2):157-63.
- 8) Colombo G, Agabio R, Carai MA et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Jan; 24(1):58-66.
- 9) Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Jan; 24(1):67-71.
- 10) Cott J, Carlsson A, Engel J et al. Suppression of ethanol-induced locomotor stimulation by GABA-like drugs. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1976 Dec; 295(3):203-9.

- 11) Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 Sep-Oct; 37(5):504-8.
- 12) Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *Am J Med*. 2002 Feb 15; 112(3):226-9.
- 13) Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19.
- 14) ANSM. Utilisation du Baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : point d'information de novembre 2012.
- 15) ANSM. Réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance. Compte rendu de séance. Séance du 16 avril 2013.
- 16) ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcool-dépendance. Protocole de Suivi Médicament. Février 2014.
- 17) Comité de coordination du réseau de toxicovigilance. Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiés aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène. Juin 2012.
- 18) Comité de coordination de toxicovigilance. Cas d'exposition au baclofène : données des centres antipoison et de toxicovigilance, 2003-2007. Aout 2009.
- 19) F. Paille, L. Malet. Société Française d'Alcoologie. Synthèse : Baclofène et alcool. 15 juin 2011.
- 20) Monographie du produit LIORESAL (baclofène) Novartis pharma, Révision du 18 septembre 2013.
- 21) Vidal 2014. Monographie du Baclofène.
- 22) Richard Gerkin, Steven C Curry, Michael V Vance et al. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Annals of Emergency Medicine*. 1986 July. 15(7):843-846.
- 23) W Su, C Yegappan, E J F Carlisle et al. Reduced level of consciousness from baclofen in people with low kidney function. *BMJ* 2009; 339:b4559.
- 24) HAS. Commission de la transparence. Liorésal 10mg, comprimés sécables. Avis du 15 février 2006.

- 25) Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005 Mar-Apr; 40(2):147-50.
- 26) Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol-dependent subjects: secondary analysis of a randomized double-blind placebo controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2011; 46:312–317.
- 27) Eriksson G, Swahn CG. Concentrations of baclofen in serum and breast milk from a lactating woman. *Scand J Clin Lab Invest*. 1981 Apr;41(2):185-7.
- 28) Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas*. 2006 Feb;18(1):77-82.
- 29) Perry HE, Wright RO, Shannon MW et al. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*. 1998 Jun;101(6):1045-8
- 30) M. Lavit, P. Seraissol, N. Franchitto P. Gandia et al. Dosage du Baclofène dans le sérum par chromatographie liquide HPLC en mode HILIC couplée à la spectrométrie de masse en tandem. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2014 June. 23(2):S42.
- 31) L. Labat, A.R. Marques, B. Duret et al. Suivi du baclofène et de ses métabolites en LC-MS haute résolution. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2014 June. 26(2):S29.
- 32) N. Rochart, P. Berger, A. Brochet-Paille et al. Intoxication aiguë au baclofène : places de l'EEG et de la baclofénémie ? *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*. 2012 March. 24(1):54–59.
- 33) K. Weissenborn, H. Wilkens, E. Hausmann, et al. Burst suppression EEG with baclofen overdose. *Clin Neurol Neurosurg*, 93 (1991), p. 77–80.
- 34) Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L et al. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb; 50(2):141-4.
- 35) Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ et al. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med*. 2000 Aug; 26(8):1144-6.
- 36) Angela F. Slaughter, Sarah M. Roddy, Barbara A. Holshouser et al. Magnetic Resonance Spectroscopy and Electroencephalography in Baclofen Coma. *Pediatric Neurology*. 2006 February. 34(2):151-155.

- 37) Eddleston M, Juszczak E, Buckley N. Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus? A systematic review of the evidence. *Ann Emerg Med*. 2003 Sep; 42(3):359-64.
- 38) P. Hantson, A. Jaeger. Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation*. 2006 October. 15(5):374-382.
- 39) American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43(2):61-87.
- 40) Chen KS, Bullard MJ, Chien YY et al. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *Ann Pharmacother*. 1997 Nov; 31(11):1315-20.
- 41) Wu VC, Lin SL, Lin SM et al. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb; 20(2):441-3.
- 42) Dias LS, Vivek G, Manthappa M et al. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol*. 2011 Nov; 43(6):722-3.
- 43) Hsieh MJ, Chen SC, Weng TI et al. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med*. 2012 Oct; 30(8):1654.e5-7.
- 44) Ferner RE. Atropine treatment for baclofen overdose. *Postgrad Med J*. 1981 Sep; 57(671):580-1.
- 45) Michael B. Cohen, Ronald A. Gailey, Guy C. McCoy et al. Atropine in the treatment of baclofen overdose. *American J. of Emergency Medicine*. 1986 Nov. 4(6):552-553.
- 46) Watve SV, Sivan M, Raza WA et al. Management of acute overdose or withdrawal state in intrathecal baclofen therapy. *Spinal Cord*. 2012 Feb; 50(2):107-11.
- 47) Cardoso AL, Quintaneiro C, Seabra H et al. Cardiac arrest due to baclofen withdrawal syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014 May 14.
- 48) Kao LW, Amin Y, Kirk MA et al. Intrathecal baclofen withdrawal mimicking sepsis. *J Emerg Med*. 2003 May; 24(4):423-7.
- 49) B Grenier, A Mesli, J Cales et al. Hyperthermie grave liée à un sevrage brutal de baclofène administré de façon continue par voie intrathécale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1996. 15(5):659-662.

- 50) Leo RJ, Baer D. Delirium associated with baclofen withdrawal: a review of common presentations and management strategies. *Psychosomatics*. 2005 Nov-Dec; 46(6):503-7.
- 51) R. Garnier, P. Saviuc, A. Cochet, et le comité de coordination de toxicovigilance. Présentation du comité de coordination de toxicovigilance. InVS Publications 2007.
- 52) Point'Tox N°10. Bulletin du réseau de toxicovigilance de la Réunion. Avril 2014
- 53) InVS. Dispositif de toxicovigilance de la Réunion. Bilan d'activité de l'année 2011.
- 54) InVS. Christine Chan-Chee, Delphine Jezewski-Serra. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. Analyse du PMSI-MCO. *BEH* 13 décembre 2011 n°47-48.
- 55) Francis CHABAUD, Julie DEBARRE, Céline SERAZIN et al. Etude des profils de population selon le niveau de risque suicidaire en France : Enquête « santé mentale en population générale ». *L'Encéphale* (2010) Supplément 1 au N°3, 33-38.
- 56) James M. Bolton, Jina Pagura, Murray W. Enns et al. A Population-Based Longitudinal Study of Risk Factors for Suicide Attempts in Major Depressive Disorder. *J Psychiatr Res*. 2010 Oct; 44(13): 817–826.
- 57) Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul; 64(7):830-42.
- 58) Suokas J, Lönnqvist J. Suicide attempts in which alcohol is involved: a special group in general hospital emergency rooms. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 Jan; 91(1):36-40.
- 59) Staikowsky F, Uzan D, Grillon N et al. Voluntary drug poisoning cases admitted to an emergency care unit. *Presse Med*. 1995 Sep 30;24(28):1296-300.
- 60) Nielsen AS, Stenager E, Brahe UB. Attempted suicide, suicidal intent, and alcohol. *Crisis*. 1993; 14(1):32-8.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Le score PSS (Poison Severity Score) a été établi à partir de jugements d'experts selon des éléments cliniques et paracliniques, par organes ou systèmes, puis testés et adaptés. Ce score est calculé au décours de la prise en charge immédiate de l'intoxiqué et peut être réévalué à l'issue de l'évolution. (Source CCTV. Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse. Rapport Final. Septembre 2008)

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> . Extrasystoles isolées . Hypotension artérielle : discrète, transitoire . Hypertension artérielle : discrète, transitoire 	<ul style="list-style-type: none"> . Bradycardie sinusale (A : 40-50 ; E : 60-80 ; nouveau né : 80-90 c/min) . Tachycardie sinusale (A: 140-180 ; E : 160-190 ; nouveau né : 160-200 c/min) . Extrasystoles fréquentes . Fibrillation auriculaire/flutter . BAV 1^{er} et 2nd degré . Allongement QRS et QTc . Troubles de la repolarisation . Ischémie myocardique . Hypotension artérielle, hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> . Bradycardie sinusale sévère (A < 40 ; E < 60 ; nouveau né < 80 c/min) . Tachycardie sinusale sévère (A > 180 ; E > 190 ; nouveau né > 200 c/min) . Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital . BAV III . Asystolie . Infarctus du myocarde . Choc . Crise hypertensive maligne
RESPIRATOIRE		<ul style="list-style-type: none"> . Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible . Bronchospasme mineur <p>Radiographie pulmonaire : anormale avec ou sans symptômes mineurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Toux prolongée, stridor . Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène <p>Radiographie pulmonaire : anormale avec symptômes modérés</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumopathie, pneumothorax. <p>Radiographie pulmonaire : anormale avec symptômes sévères</p>
DIGESTIF		<ul style="list-style-type: none"> . Vomissements, diarrhée, douleurs . Irritation digestive . Brûlure du 1^{er} degré, ulcération minime buccale <p>Endoscopie : érythème, œdème, stade I</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal . Brûlures du 1^{er} degré d'une zone critique ou 2^{ème} et 3^{ème} degré de zone limitée . Dysphagie . Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, stade IIa 	<ul style="list-style-type: none"> . Hémorragie digestive massive . Perforation digestive . Brûlures du 2nd et 3^{ème} degré étendues <p>Dysphagie sévère</p> <p>Endoscopie : lésions ulcérées transmursales, lésions circonférentielles, perforations, stades IIb, III et IV</p>

A : adulte ; E : enfant

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
SYSTEME NERVEUX		<ul style="list-style-type: none"> Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes Glasgow 12 - 14 Faible agitation Symptômes extrapyramidaux mineurs Symptômes cholinergiques / anticholinergiques mineurs Paresthésies Troubles visuels et auditifs mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> Inconscience avec réponse appropriée à la douleur Glasgow 8 - 11 Apnée brève, bradypnée Confusion, agitation, hallucination, délire Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves Symptômes extrapyramidaux prononcés Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés Paralysie localisée sans atteinte des fonctions vitales Troubles visuels et auditifs 	<ul style="list-style-type: none"> Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur Glasgow 3 - 7 Dépression ou insuffisance respiratoire Agitation extrême Convulsions généralisées répétées Etat de mal convulsif, opisthotonos Paralysie généralisée ou paralysie affectant les fonctions vitales Cécité, surdité
OCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale), larmoiement Atteinte conjonctivale Œdème palpébral mineur 	<ul style="list-style-type: none"> Irritation intense Atteinte cornéenne limitée et circonscrite (kératite ponctuée) 	<ul style="list-style-type: none"> Ulcération cornéenne importante Perforation cornéenne Séquelle permanente
CUTANE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, brûlure du 1^{er} degré Brûlure du 2^e degré si < 10% SC 	<ul style="list-style-type: none"> Brûlure du 2^e degré sur 10 à 50% SC chez adulte, 10 à 30% SC chez enfant Brûlure du 3^e degré < 2% SC 	<ul style="list-style-type: none"> Brûlure du 2^e degré > 50% SC adulte, > 30% SC chez enfant Brûlure du 3^e degré > 2% SC
MORSURE PIQURES		<ul style="list-style-type: none"> Œdème, prurit localisé Douleur discrète 	<ul style="list-style-type: none"> Œdème régional touchant la totalité du membre Nécrose localisée Douleur modérée 	<ul style="list-style-type: none"> Œdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures Nécrose étendue Douleur extrême

SC : surface corporelle

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PPS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
MUSCLES		<ul style="list-style-type: none"> Douleur mineure à modérée Sensibilité à la palpation Rhabdomyolyse CPK : 250 - 1500 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur, rigidité, crampes Fasciculations Rhabdomyolyse CPK : 1500 - 10 000 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues Fasciculations étendues, diffuses Rhabdomyolyse avec complications CPK > 10 000 UI/L Syndrome des loges
REINS		<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie et/ou hématurie minimes 	<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie et/ou hématurie massives Oligurie, polyurie Créatinine sérique : 200 - 500 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale, anurie Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO		<ul style="list-style-type: none"> Hémolyse mineure Méthémoglobinémie comprise entre 10% et 30% 	<ul style="list-style-type: none"> Hémolyse Méthémoglobinémie comprise entre 30% et 50% Troubles de la coagulation sans hémorragie Anémie, leucopénie, thrombocytopénie 	<ul style="list-style-type: none"> Hémolyse massive Méthémoglobinémie > 50% Troubles de la coagulation avec hémorragie Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE		<ul style="list-style-type: none"> ASAT, ALAT : 2 - 5 x la normale 	<ul style="list-style-type: none"> ASAT, ALAT : 5 - 50 x la normale Sans signe clinique évident de dystonction hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> ASAT, ALAT > 50 x la normale Atteinte facteurs de la coagulation Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME		<ul style="list-style-type: none"> Acide-base - HCO₃ : 15-20 ou 30-40 mmol/L - pH : 7,25 - 7,32 ou 7,50 - 7,59 Electrolytes - K : 3,0 - 3,4 ou 5,2 - 5,9 mmol/L - Hypoglycémie modérée : 0,5 - 0,7 g/L ou 2,8 - 3,9 mmol/L - Hyperthermie de courte durée 	<ul style="list-style-type: none"> Acide-base - HCO₃ : 10 - 14 ou > 40 mmol/L - pH : 7,15 - 7,24 ou 7,60 - 7,69 Electrolytes - K : 2,5 - 2,9 ou 6,0 - 6,9 mmol/L - Hypoglycémie grave : 0,3 - 0,5 g/L ou 1,7 - 2,8 mmol/L - Hyperthermie prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> Acide-base - HCO₃ < 10 mmol/L - pH < 7,15 ou > 7,7 Electrolytes - K < 2,5 ou > 7,0 mmol/L - Hypoglycémie sévère < 0,3 g/L ou < 1,7 mmol/L - Hyperthermie maligne - Hypothermie dangereuse

ANNEXE 2 :

L'échelle de Glasgow est un outil permettant d'évaluer l'état de conscience d'un individu, en particulier au décours d'un traumatisme crânien. Cette échelle, ou score, est également utilisée pour grader le niveau de gravité d'un coma.

↳ Ouverture des yeux.			
↳ Spontanée	4	}	Yeux
↳ Stimulation verbale	3		
↳ A la douleur	2		
↳ Aucune	1		
↳ Réponse verbale.			
↳ Orientée	5	}	Verbal
↳ Confuse	4		
↳ Inappropriée	3		
↳ Incompréhensible	2		
↳ Aucune	1		
↳ Réponse motrice.			
↳ Obéissance aux ordres	6	}	Moteur
↳ Flexion adaptée	5		
↳ Flexion non adaptée	4		
↳ Décortication	3		
↳ Décérébration	2		
↳ Aucune	1		

ANNEXE 3 :

Activités respectives des différents centres d'accueil d'urgence de l'île de la Réunion entre 2007 et 2010 (source Projet de Santé Réunion-Mayotte, Schéma d'organisation des soins, ARS Agence de santé Océan Indien)

Passages aux urgences (adultes + enfants)	CHU site Nord Terrestre	CHU site Sud	CHGM	GHER	Total
2007	39 898	41 264	37 338	16 462	135 322
2008	39 989	42 865	38 395	17 967	139 216
2009	41 880	43 314	40 042	19 269	144 505
2010	41 286	52149	39 689	20 503	143 751

Nom – Prénom : Benoit BARON

Titre : Intoxications aiguës par baclofène : étude rétrospective descriptive
d'une série de 28 cas à la Réunion et revue de littérature

Résumé de la thèse :

En quelques années, le baclofène est apparu comme une alternative thérapeutique pour le sevrage alcoolique. Dès 2012, interpellés par l'apparition de cas d'exposition à la Réunion, département fortement touché par les problèmes d'alcoolisme, nous avons souhaité faire un état des lieux des cas observés afin de comprendre les particularités de la population exposée, d'analyser les contextes d'exposition ainsi que le devenir de ces patients.

Les résultats de cette étude descriptive ont été obtenus à partir de l'extraction des données colligées par le réseau de toxicovigilance local, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2014.

28 cas exposés ont été retrouvés, dont 20 cas plausibles. Néant en 2011, le nombre de cas recensés par la suite progressait significativement. Le sex-ratio était de 1 et l'âge moyen des cas, tous contextes d'exposition confondus, était de 42,5 ans. La nature suicidaire du geste concernait 85% des expositions pour 67% de patients aux antécédents d'autolyse médicamenteuse. Les toxiques associés au geste étaient l'alcool dans 56% des cas et les médicaments, notamment déprimeurs du système nerveux central, dans 60% des cas. La dose supposée ingérée (DSI) moyenne dépassait 300mg et était supérieure à 200mg pour 73% des expositions. Les premières heures de prise en charge étaient marquées par un coma pour 50% des cas et les convulsions se manifestaient pour 25% des patients. Les manifestations cardio-circulatoires concernaient quant à elles 20% des patients. Des complications similaires étaient retrouvées, bien que limitées par le faible effectif, lors des expositions isolées au baclofène. 50% des patients ont été ventilés artificiellement sur une durée moyenne de 4,2 jours. Les hospitalisations se prolongeaient en moyenne 6 jours. Aucun décès n'était par ailleurs constaté.

Les données observées devraient permettre de sensibiliser la communauté médicale vis-à-vis de cette molécule non dénuée de risques.