

Dr Christophe Giobellina^{*,**}, Dr Laurent Vallotton^{***}, Pr Bertrand Yersin^{*}, Dr Pierre-Nicolas Carron^{*}

^{*} Service des urgences, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse

^{**} Service d'anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse

Correspondance : Dr Pierre-Nicolas Carron, Service des urgences, CHUV, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne.

Tél. : +41 79 556 77 04 – Courriel : pierre-nicolas.carron@chuv.ch

Reçu juin 2014, accepté octobre 2014

Intoxication aiguë au baclofène

Particularités et principes thérapeutiques

Résumé

En raison de sa prescription croissante pour des indications d'aide à la réduction des consommations ou au maintien de l'abstinence à l'alcool, le risque d'intoxication volontaire ou accidentelle au baclofène s'accroît et favorise l'admission aux urgences ou en réanimation de comas profonds. La difficulté diagnostique repose sur une relative méconnaissance de cette substance et sur le fait que le baclofène ne fait pas partie des substances mises en évidence par les examens toxicologiques de dépistage habituels. La modification de la pharmacocinétique du baclofène en cas de surdosage expose le patient à un coma prolongé, nécessitant dès lors un soutien ventilatoire de longue durée. De manière paradoxale, le baclofène expose également à un risque potentiel de convulsions. En cas de prise en charge adéquate, le pronostic est excellent dans la majorité des cas. En partant d'un cas clinique illustratif et d'une revue de littérature, nous proposons une synthèse des principes de prise en charge d'une intoxication aiguë au baclofène.

Mots-clés

Baclofène – Coma – Intoxication – Convulsion.

Summary

Baclofen poisoning: specific aspects and medical management

Baclofen is widely used for the treatment of neurological spastic syndromes and has been recently proposed for the treatment of alcohol dependence. The risk of accidental or self-intoxication with baclofen may therefore increase in the future. Baclofen overdose affects the autonomic nervous system and produces an inhibitory effect on the central nervous system. The classic clinical presentation involves prolonged impaired consciousness or coma and neurovegetative symptoms. Paradoxically, baclofen overdose may also promote the occurrence of seizures. The emergency management is mainly supportive and, in the majority of cases, the prognosis appears excellent. Herein we report a case of baclofen self-intoxication and review the literature regarding the toxicity of baclofen, the clinical presentation of an acute baclofen poisoning and the related principles of management.

Key words

Baclofen – Coma – Intoxication – Seizure.

Depuis les années 2000, le baclofène (Lioréal®) voit sa prescription augmenter significativement, notamment en France (1). Cette augmentation est liée en particulier à une nouvelle indication d'utilisation à hautes doses, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), pour le traitement de la dépendance à l'alcool. Cette molécule semble en effet prometteuse pour la prévention des rechutes et pour la réduction du "craving" ou de l'anxiété, et bénéficie pour cette indication d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) officielle (2). Une incertitude subsiste néanmoins quant au bien-fondé de cette indication, en

raison du nombre limité d'études et d'une connaissance partielle des effets secondaires de ce médicament (1). De surcroît, le fait que ce traitement soit de plus en plus prescrit au sein d'une population souffrant également fréquemment de comorbidités psychiatriques augmente le risque potentiel d'intoxication volontaire (3). Ces situations d'abus médicamenteux impliquent volontiers des poly-intoxications combinant plusieurs classes de sédatifs. Certaines caractéristiques propres au baclofène permettent parfois d'évoquer son ingestion. En partant d'un cas clinique illustratif et d'une revue de littérature,

nous proposons une synthèse des principes de prise en charge d'une intoxication aiguë au baclofène.

Cas clinique

Un homme de 43 ans, connu pour une dépendance à l'alcool depuis l'âge de 25 ans (estimée à 2 litres/jour de vin), une dépendance au tabac, une hypertension artérielle, une intolérance au glucose et une dyslipidémie, est retrouvé inconscient à son domicile. Le patient est allongé sur son canapé, sans signes apparents de violence. Plusieurs emballages de médicaments sont présents, évoquant un abus volontaire de substances. Les doses totales ingérées sont estimées à 30/150 mg de ramipril/hydrochlorothiazide (6 cp), 100 mg d'escitalopram (5 cp), 6 mg de lorazépam (6 cp) et potentiellement plus de 250 mg de baclofène (10 cp). À l'examen, les voies aériennes sont perméables, le patient est bradypnéique entre 4 et 6 c/min et présente une saturation en oxygène (SpO_2) de 85 % à l'air ambiant. Il est normocarde à 75 b/min, hypertendu (160/100 mmHg) et présente un score de Glasgow à 3/15. Les pupilles sont isocores, de petites tailles et peu réactives. La température tympanique est de 33,8 °C, la glycémie capillaire à 5,4 mmol/l et l'électrocardiogramme (ECG) montre un rythme sinusal régulier, avec de rares extrasystoles ventriculaires.

L'administration d'oxygène à haute concentration permet d'améliorer la SpO_2 à 96 %. Après injection de 0,1 mg de flumazénil par voie intraveineuse, une discrète amélioration de la fréquence respiratoire est observée (8 c/min), ainsi qu'une augmentation du score de Glasgow à 4/15 (sons émis à la stimulation douloureuse). Au vu des risques de convulsions secondaires au traitement de flumazénil chez un patient dépendant de l'alcool sous traitement de benzodiazépines et dans un contexte d'abus de substances difficile à préciser, il est décidé de ne pas poursuivre ce traitement antidotique. Le patient ne répond par ailleurs pas à 0,4 mg de naloxone par voie intramusculaire. Afin d'assurer le maintien de voies aériennes et de prévenir une bronchoaspiration, une intubation orotrachéale avec induction en séquence rapide par 20 mg d'éthomidate et 100 mg de succinylcholine est effectuée. À l'admission aux urgences, l'état clinique est stable, la gazométrie montre un pH à 7,31, une pression artérielle en CO_2 (PaCO_2) de 45,9 mmHg et une PaO_2 de 127 mmHg. L'alcoolémie est inférieure à 0,1 ‰, la recherche urinaire de toxiques est positive uniquement pour les benzodiazépines, et le CT-scan cérébral natif est normal.

Le patient est admis dans le service de réanimation. Le séjour est marqué au deuxième jour par un réveil pathologique avec un état confusionnel aigu, une agitation psychomotrice et par une hypertension artérielle sévère, motivant l'instauration d'un traitement de nitroprussiate, benzodiazépines et clonidine. Un électroencéphalogramme (EEG) permet d'exclure un état de mal épileptique et met en évidence une encéphalopathie toxico-médicamenteuse compatible avec une intoxication médicamenteuse. Devant un tableau clinique compatible avec un syndrome de sevrage (alcool, baclofène), la sédation est maintenue durant 24 heures. À son réveil, le patient confirme l'ingestion à but suicidaire de vin rouge, de plusieurs comprimés de zolpidem 10 mg et de dix comprimés de 25 mg de baclofène, en plus de son traitement quotidien de 200 mg de baclofène. Il est transféré à J5 dans une unité psychiatrique.

Discussion

Développé dans les années 1960, le baclofène est surtout utilisé pour ses propriétés myorelaxantes et antispastiques lors de pathologies neurologiques (spasmes musculaires, sclérose en plaque, spasticité médullaire, etc.), avec des modes d'administration per os ou intrathécal. Une nouvelle indication est apparue ces dernières années pour le traitement de la dépendance alcoolique et la prévention des rechutes après sevrage (4). Une RTU pour l'alcoolodépendance est en vigueur depuis peu en France (2). Malgré une littérature qui semble prometteuse pour son utilisation dans l'alcoolodépendance, des évidences solides manquent encore pour confirmer l'efficacité et la sécurité de cette indication (1, 5). L'effet dose-réponse et les indications claires sur les profils des différents patients méritent également d'être étudiés. De plus, les doses prescrites pour ce type d'indication peuvent être largement supérieures que lors de son utilisation "classique" (1).

Sur le plan pharmacologique, le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA_B , relativement peu lipophile. Le passage limité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) explique son utilisation fréquente par voie intrathécale et sous-tend également l'administration de doses répétées et/ou importantes pour "forcer" le passage de la BHE et obtenir des taux intracérébraux efficaces (6, 7). Subissant un faible métabolisme hépatique, il est éliminé surtout par voie rénale (85 %) sous forme inchangée, avec une demi-vie de l'ordre de deux à quatre heures, durée qui se prolonge notablement lors de surdosage ou lors d'altération

de la fonction rénale (8, 9). Bien que la concentration cérébrale du baclofène soit inférieure à celle du plasma, son élimination est plus lente dans le système nerveux central que dans le sérum (3, 7). Il est de ce fait difficile d'obtenir une corrélation entre dosage sanguin et réponse clinique (10). Son dosage sanguin n'est pas disponible en routine, et les recherches urinaires classiques ne permettent pas de le mettre en évidence. Concernant notre patient, le dosage du baclofène n'était pas disponible et seule la catamnèse a permis de confirmer l'intoxication.

Le tableau clinique de l'intoxication au baclofène est caractérisé par une dysautonomie du système nerveux autonome (hypertension artérielle, troubles de la conduction cardiaque, bradycardie, tachycardie supraventriculaire, etc.), ainsi que par une action dépressive importante sur le système nerveux central, favorisant la survenue d'altérations sévères de l'état de conscience, d'une dépression respiratoire, d'une hypotonie et d'une perte des réflexes ostéo-tendineux. La présence d'un myosis est inconstante. Le coma induit par l'intoxication peut être prolongé (plusieurs jours) et nécessiter un support ventilatoire, notamment en raison de la modification de la pharmacocinétique (11). Ce tableau d'encéphalopathie toxique peut aller jusqu'à une abolition des réflexes du tronc et un tracé EEG suppressif (12). Dans la plupart des cas d'abus de baclofène, l'intoxication implique également la prise d'autres substances sédatives (benzodiazépines, tricycliques, antalgiques, neuroleptiques, alcool, etc.) (2, 11). La présentation clinique reste donc peu spécifique (tableau I), bien qu'il soit parfois permis de définir un toxidrome

évocateur de l'intoxication au baclofène, associant bradycardie, hypertension artérielle, coma profond prolongé, et imagerie cérébrale normale (12, 13).

De manière paradoxale, le baclofène présente également un effet pro-convulsivant, avec des crises généralisées ou partielles, en particulier lorsque l'ingestion dépasse 200 mg (13, 14). Cette particularité serait en lien avec une activation de récepteurs GABA_b post-synaptiques, qui entraînerait un effet dépresseur des interneurons inhibiteurs, favorisant ainsi l'épileptogenèse (15-17). L'intoxication aiguë au baclofène peut ainsi se manifester à l'EEG avec un tracé "suppressif", mais également avec des signes irritatifs, voire des véritables états de mal épileptiques non convulsifs (13, 16, 17).

Le traitement de l'intoxication est essentiellement symptomatique (2). Une décontamination orale (charbon actif) peut être proposée chez un patient conscient (2, 13, 18). Pour les patients incapables de protéger leurs voies aériennes, une intubation endotrachéale est recommandée. Un support catécholaminergique peut s'avérer nécessaire en fonction de l'évolution de l'hémodynamique et, dans les cas les plus sévères, une épuration extrarénale (hémodialyse) pourrait être évoquée (7, 9). Le flumazénil est inefficace dans cette intoxication en raison d'un site d'action distinct du baclofène (affinité préférentielle pour le complexe benzodiazépine/récepteur GABA_a). Au vu du risque de convulsions potentiellement réfractaires, favorisées par le baclofène et dans le contexte de patients dépendants

Tableau I : Signes et symptômes d'une intoxication aiguë au baclofène (adapté des références bibliographiques 2, 6-8, 12, 13, 15)

Atteinte	Présentation clinique
Respiratoire	Dépression respiratoire Arrêt respiratoire Bronchoaspiration secondaire
Cardio-vasculaire	Hypertension Tachycardie Trouble de la conduction atrio-ventriculaire
Neurologique	Vertiges diffus État confusionnel Somnolence, coma Hypotonie, hyporéflexie Convulsions, crise d'épilepsie partielle ou généralisée Tremor, myoclonies Myosis inconstant
Électroencéphalogramme (EEG)	Tracé ralenti, suppressif Complexes tri- ou quadri-phasiques, décharges périodiques d'ondes pointues
Gastro-intestinaux	Nausées, vomissements

de l'alcool, souvent sous benzodiazépines au long cours, l'utilisation de flumazénil est contre-indiquée.

Dans la majorité des cas d'intoxication aiguë au baclofène et sous réserve d'une possible sous-notification des effets indésirables, l'évolution clinique semble favorable sans séquelle (2, 13, 14, 19).

La présentation clinique de notre patient reflète les situations habituellement décrites dans la littérature, avec une prise concomitante de plusieurs substances et le développement d'un coma profond nécessitant une intubation et une ventilation invasive. L'évolution est marquée par un tableau clinique de sevrage, attribuable à la fois à la consommation chronique d'alcool et à l'arrêt du baclofène. À ce titre, il convient de rappeler que l'interruption du baclofène peut favoriser la survenue d'un syndrome de sevrage parfois sévère et dont la différenciation avec un sevrage alcoolique ou aux benzodiazépines peut s'avérer délicate (19). Un syndrome de sevrage peut survenir avec des doses faibles de baclofène et apparaît généralement après plusieurs mois de traitement (19, 20). Des algorithmes ont été proposés pour faciliter la distinction entre ces deux entités (20).

Conclusion

L'intoxication au baclofène pourrait s'avérer de plus en plus fréquente, au vu de l'attrait grandissant envers cette molécule pour le traitement de l'alcool-dépendance et des doses administrées relativement importantes dans cette indication. La suspicion diagnostique reste clinique, en l'absence de confirmation toxicologique rapidement disponible. L'observation de l'environnement du patient et une anamnèse minutieuse permettent d'orienter le diagnostic étiologique. ■

Contributions des auteurs. – C. Giobellina et P.-N. Carron ont été en charge du patient ; C. Giobellina, P.-N. Carron, L. Vallotton et B. Yersin ont participé à la préparation du manuscrit et à sa révision ; C. Giobellina et P.-N. Carron ont réalisé la recherche de littérature associée. Tous les auteurs ont contribué à la finalisation de l'article et ont donné leur approbation à la version soumise.

Conflits d'intérêt. – Les auteurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêt en relation avec cet article.

C. Giobellina, L. Vallotton, B. Yersin, P.-N. Carron
Intoxication aiguë au baclofène. Particularités et principes thérapeutiques

Alcoologie et Addictologie. 2015 ; 37 (2) : 145-148

Références bibliographiques

- 1 - Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Alcohol-dependence: the Current French Craze for Baclofen. *Addiction*. 2012 ; 107 : 848-9.
- 2 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance. Protocole de suivi du médicament. Saint-Denis : ANSM ; 2014 (http://ansm.sante.fr/content/download/60131/773657/version/5/file/RTU_Baclofene_Protocole_Mars-2014.pdf).
- 3 - Franchitto N, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lançon C. Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol*. 2013 ; 49 (1) : 79-83.
- 4 - Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Ann Médico-Psychol*. 2010 ; 168 : (159-162).
- 5 - Gorsane MA, Kebir O, Hache G, Blech L, Aubin HJ, Reynaud M, et al. Is baclofen a revolutionary medication in alcohol addiction management? Review and recent updates. *Subst Abuse*. 2014 ; 33 (4) : 336-49.
- 6 - Health Quality Ontario. Intrathecal baclofen pump for spasticity: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005 ; 5 (7) : 1-93.
- 7 - Agabio R, Preti A, Gessa JL. Efficacy and tolerability of baclofen in substance use disorders: a systematic review. *Eur Addict Res*. 2013 ; 19 : 325-45.
- 8 - Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen treatment of alcohol-dependent patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 ; 9 : 33-44.
- 9 - El-Husseini A, Sabucedo A, Lamarche J, Courville C, Peguero A. Baclofen toxicity in patients with advanced nephropathy: proposal for new labeling. *Am J Nephrol*. 2011 ; 34 : 491-5.
- 10 - Rochart N, Berger P, Brochet-Paille A, Poirion L, Chillet P. Intoxication aiguë au baclofène : places de l'EEG et de la baclofénémie ? *J Eur Urg Reanim*. 2012 ; 24 : 54-9.
- 11 - Pommier P, Debaty G, Bartoli M, Viglino D, Carpentier F, Danel V, et al. Severity of deliberate acute baclofen poisoning: a nonconcurrent cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 ; 114 : 360-4.
- 12 - Sullivan R, Hodgman M J, Kao L, Tormohlen L M. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clinical Toxicology*. 2012 ; 50 : 141-4.
- 13 - Weisshaar GF, Hoemberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath, Eifinger F, et al. Baclofen intoxication: a "fun drug" causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus – a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012 ; 171 : 1541-7.
- 14 - Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas*. 2006 ; 18 : 77-82.
- 15 - De Rinaldi M, Losito L, Gennaro L, Trabacca A. Long-term oral baclofen treatment in a child with cerebral palsy: electroencephalographic changes and clinical adverse effects. *J Child Neurol*. 2010 ; 25 : 1272-4.
- 16 - Kumar G, Sahaya K, Goyal MK, Sivarama M, Sahota PK. Electroencephalographic abnormalities in baclofen-induced encephalopathy. *J Clin Neurosc*. 2010 ; 17 : 1594-6.
- 17 - Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Clin Neurophysiol*. 2006 ; 36 : 85-6.
- 18 - Bond GR. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med*. 2002 ; 39 : 273-86.
- 19 - Villier C, Schir E, Mallaret M. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de pharmacovigilance : année 2011. Grenoble : Centre régional de pharmacovigilance ; 2012. p. 1-21 (dernier accès en septembre 2014).
- 20 - Rolland B, Jaillette Emmanuelle, Carton L, Bence C, Deheul S, Saulnier F, Bordet R, Cottencin O. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 ; 34 : 153-6.