

Intoxication au baclofène et récepteurs du GABA

Baclofen Intoxication and GABA Receptors

M. Beis · A.-L. Druoton · J. Scala-Bertola · M.-J. Yehele Okouma · E. Pape · J.-M. Lalot · P.-E. Bollaert

Reçu le 4 septembre 2017 ; accepté le 8 mai 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Nous rapportons un cas d'intoxication aiguë volontaire au baclofène avec une dose ingérée probable de 3 900 mg. Le tableau clinique était celui d'un coma profond avec mydriase aréactive bilatérale et disparition des réflexes du tronc à l'exception du réflexe oculocardiaque et de la ventilation spontanée. Ce tableau persistait pendant cinq jours et évoluait vers une réversion complète des troubles et la restauration *ad integrum* de l'état de conscience du patient après traitement purement symptomatique. Une interaction potentielle entre baclofène, valpromide et tiapride, médicaments pris de façon chronique par le patient, est évoquée.

Mots clés Baclofène · Intoxication aiguë · Valpromide · Tiapride · GABA

Abstract We report a case of acute self-poisoning with baclofen. The ingested supposed dose of baclofen was 3,900 mg. The clinical pattern was that of a deep coma with bilateral fixated mydriasis, disappearance of brainstem reflex with the exception of oculocardiac reflex and spontaneous ventilation. Symptoms persisted for five days and evolved to a complete reversion of impairment and a com-

plete restoration of the patient's state of consciousness after only symptomatic treatment. A potential interaction between baclofen and a chronic treatment with tiapride and valpromide may have participated in less toxicity of baclofen.

Keywords Baclofen · Acute intoxication · Valpromide · Tiapride · GABA

Abréviations

GABA : Acide gamma-aminobutyrique
IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire
EEG : Électroencéphalogramme

Introduction

Le baclofène (Lioresal[®] et génériques) est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui franchit facilement la barrière hématoencéphalique. Indiqué depuis 1974 dans les contractures spastiques de la sclérose en plaques, il est utilisé en France depuis les années 2000 dans le sevrage alcoolique et bénéficie depuis le 17 mars 2014 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans cette indication [1]. Modifiée en juillet 2017 [2], la dernière version de la RTU actualise la posologie maximale de baclofène qui passe de 300 mg/j à 80 mg/j [2].

Les auteurs rapportent le cas d'une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) au baclofène chez un patient traité pour sevrage alcoolique. L'originalité de ce cas clinique est dans la chronologie des événements avec un rôle possible des interactions médicamenteuses associées.

Observation

M. J. (âgé de 25 ans, IMC à 23,4) était hospitalisé en réanimation polyvalente pour IMV. Une toxicomanie sevrée

M. Beis (✉)

Service de réanimation polyvalente,
centre hospitalier Émile-Durkheim,
F-88000 Épinal, France
e-mail : beis.mathieu@gmail.com

A.-L. Druoton · J.-M. Lalot

Service de réanimation chirurgicale Picard,
hôpital Brabois, F-54000 Nancy, France

J. Scala-Bertola · M.-J. Yehele Okouma · E. Pape

Service de pharmacologie clinique et toxicologie,
hôpital Central, F-54000 Nancy, France

P.-E. Bollaert

Service de réanimation médicale,
hôpital Central, F-54000 Nancy, France

(prise d'héroïne, de cocaïne et occasionnelle de cannabis), un éthyliste chronique en cours de sevrage et un syndrome dépressif avec plusieurs tentatives de suicide médicamenteux étaient retrouvés dans ses antécédents. Son traitement associait alors baclofène (60 mg \times 3/j), tiapride (100 mg \times 3/j) et valpromide (300 mg \times 2/j).

M. J. était retrouvé inconscient en fin d'après-midi (j1) par sa mère qui rapportait la présence de huit boîtes vides de baclofène (boîtes de 50 comprimés à 10 mg) à ses côtés. En tenant compte du nombre de boîtes vides, la dose probable ingérée de baclofène était de 3 900 mg. Le patient avait été vu pour la dernière fois conscient le matin même à 9 h 00 (j1). Par conséquent, l'heure probable de l'intoxication médicamenteuse par baclofène se situait entre 9 et 18 heures (j1).

Devant un tableau clinique de coma calme avec un score de Glasgow coté à 3/15 (fréquence respiratoire : 13 cycles/min), une intubation orotrachéale était réalisée. Les pupilles étaient en mydriase réactive bilatérale. L'examen clinique à l'admission en réanimation objectivait une pression artérielle à 108/95 mmHg, une fréquence cardiaque régulière à 97 battements par minute et une saturation en oxygène à 98 % en ventilation assistée contrôlée à FiO₂ 40 %. Des ronchis diffus étaient objectivés à l'auscultation pulmonaire. Le score de Ramsay était coté à 6. La température rectale était à 38,7 °C. Le bilan biologique réalisé lors de son admission en réanimation montrait une acidose métabolique avec hyperlactatémie (pH = 7,29, PO₂ = 155 mmHg, PCO₂ = 46 mmHg, lactate = 5,6 mmol/l, bicarbonates = 21 mmol/l). La recherche des toxiques urinaires (benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, méthadone, cannabis) sur bandelette était négative à l'exception des benzodiazépines dont le résultat positif pouvait probablement être imputé à l'utilisation du midazolam lors de la sédation préhospitalière. Le dosage plasmatique du baclofène n'avait pas été demandé. La concentration plasmatique de valproate à minuit (j1) était à 120 mg/l (valeurs résiduelles normales entre 40 et 100 mg/l). L'alcoolémie était négative. La fonction rénale, l'ionogramme sanguin et le bilan hépatique incluant le dosage de l'ammoniémie étaient normaux. L'ECG à l'admission ne retrouvait pas de trouble de la conduction ou de la repolarisation.

Sans sédation, l'état du patient se dégradait avec l'apparition d'une mydriase bilatérale devenue aréactive à j2. La tomodensitométrie cérébrale réalisée était interprétée comme normale. Le tracé EEG à j2 était de type *burst-suppression*, compatible avec une origine médicamenteuse entraînant une dépression cérébrale et une souffrance cérébrale diffuse et majeure. Le patient conservait un réflexe oculocardiaque et une ventilation spontanée. Les autres réflexes du tronc étaient abolis.

À j3, le score de Glasgow restait inchangé. L'EEG montrait une disparition des *burst-suppression* avec un tracé très ralenti mais continu. Les premiers signes de réveil étaient

observés à j4. L'évolution était ensuite favorable avec la restauration d'un état de conscience *ad integrum*, sans séquelle neurologique à j5, permettant l'extubation du patient et sa sortie du service à j8.

Discussion

Habituellement prescrit dans les troubles spastiques, l'utilisation du baclofène dans ce nouveau cadre nosologique pourrait avoir comme conséquence une augmentation du nombre d'intoxications. Une étude rétrospective (1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2013) réalisée par les centres antipoison français [3] retrouvait 294 cas d'intoxication au baclofène (avec 220 tentatives de suicide par intoxication volontaire, 132 cas avec un critère de gravité et neuf décès enregistrés).

Le traitement des intoxications au baclofène est essentiellement symptomatique avec une hospitalisation en réanimation et une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères. La durée de ventilation décrite dans la littérature est de quatre jours (3–5) pour des doses allant de 160 à 600 mg [4]. À notre connaissance, aucun traitement spécifique n'est actuellement recommandé. La décontamination digestive est indiquée, notamment à cause de l'effet bézoard présent à haute dose [5]. Si l'administration de charbon activé semble indiquée lors d'ingestions récentes, elle semble également prévenir de possibles rebonds tardifs des concentrations plasmatiques. Ces rebonds sont liés à une absorption intestinale prolongée secondaire à une hypomotilité du tractus digestif chez les patients en sédation et/ou à la formation de bézoards [5]. L'épuration extrarénale ne semble pas indiquée chez les patients sans dysfonctionnement rénal en raison de l'absence de bénéfice clinicobiologique et du fait des complications associées à cette technique [6]. La dépression respiratoire et les troubles de la conscience de type coma profond avec altération des réflexes du tronc cérébral sont très fréquemment retrouvés à des doses élevées de baclofène [7]. Les anomalies EEG, de type *burst-suppression*, sont classiquement rapportées dans la littérature [8]. Par ailleurs, l'EEG peut aussi permettre le diagnostic de crises convulsives subintrantes chez des patients présentant des troubles de la conscience. En effet, dans les suites d'une intoxication au baclofène, des crises d'épilepsie ont été décrites lors de la période initiale (effet proépileptogène du baclofène à forte dose) [9]. Chez notre patient, si aucune crise d'épilepsie (clinique et/ou électrique) n'a été constatée (ou enregistrée), l'absence totale de crises à j1 ne peut être affirmée.

Le tableau d'encéphalopathie était caractéristique et son apparition rapide, cohérente avec les observations antérieures [7]. La chronologie des événements et la présentation sémiologique orientaient donc vers le diagnostic

d'intoxication aiguë au baclofène. Selon la méthode française, l'imputabilité intrinsèque globale de cet événement était plausible (I2 avec chronologie à 2 et sémiologie à 2) [10].

La dose supposée ingérée par notre patient était estimée à 4 000 mg, supérieure à la dose létale de 1 250 mg décrite par les CAPTV [3]. L'absence de dosage du baclofène ne nous permet pas d'exclure une dose ingérée plus faible. Cependant, la discordance entre la gravité des signes cliniques et l'évolution favorable de cette IMV, en dehors de l'âge jeune du patient et de l'absence de comorbidité notamment rénale, nous a conduits à évoquer les interactions potentielles avec les autres médicaments pris de façon chronique par le patient (tiapride, valpromide).

L'introduction récente de deux « prodrogues » du valproate, le valpromide (Dépamide[®]) et le divalproate (Depakote[®]) et leur utilisation dans les troubles bipolaires, est à l'origine d'une augmentation des prescriptions de cette molécule [11,12]. Une intoxication massive peut entraîner un coma, un état de choc et une acidose lactique. Chez notre patient, la dose ingérée présumée était inconnue, et la concentration maximale de valproate mesuré à 120 mg/l (valeur résiduelle) à minuit de j1 (entre 6 à 15 heures après ingestion sur les données chronologiques) était bien inférieure à la plupart des cas rapportés d'intoxication graves. Cependant, la présence d'une acidose secondaire au valproate à exposition thérapeutique ne peut être éliminée. Des cas de coma avec acidose, hyperlactatémie et valproatémié moins élevée sont décrits [13,14].

Si le baclofène est un agoniste orthostérique hautement sélectif des récepteurs GABA-B [15], le valpromide en tant que gabamimétique indirect aurait pu, en favorisant un afflux brutal de GABA au niveau synaptique, induire une saturation transitoire des récepteurs GABAergiques postsynaptiques [16].

Enfin, l'hypothèse d'une interaction pharmacodynamique entre tiapride et système GABAergique par antagonisme des récepteurs présynaptiques D2 des terminaisons GABAergiques ne peut être formellement éliminée. Elle se traduirait par une levée de l'inhibition de la libération de GABA [17].

Conclusion

Notre cas illustre la réalité et la gravité de l'intoxication au baclofène. Un coma profond, hypotonique, hyporéflexique, dans un contexte d'ingestion médicamenteuse, associé à des anomalies des réflexes du tronc cérébral, d'installation rapide, doit faire évoquer une intoxication au baclofène. L'essentiel du traitement reste symptomatique. Si l'évolution des intoxications au baclofène dépend du terrain sous-jacent et de la rapidité de la médicalisation du patient, la prise

concomitante d'autres médicaments associés doit être systématiquement envisagée.

Ce cas clinique a été enregistré par le Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine avec le numéro NY20161401.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. ANSM. Lioresal[®] 10 mg, comprimé sécable. 20 mars 2015. <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/LIORESAL-10-mg-comprime-secable-BACLOFENE-Zentiva-10-mg-comprime>. Consulté le 1^{er} décembre 2016 (1 page)
2. ANSM. RTU baclofène : posologie maximale abaissée à 80 mg/j compte tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose-Lettre aux professionnels de santé.<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/RTU-baclofene-posologie-maximale-abaissée-a-80-mg-j-compte-tenu-du-risque-accru-d-hospitalisation-et-de-deces-au-dela-de-cette-dose-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Consulté le 10 octobre 2017 (1 page)
3. Pelissier F, De Haro Luc, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Saporì JM, Tournoud C, Franchitto N, (2017) Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008–2013. *Clin Toxicol* 55: 275–284
4. Vandroux D, Charifou Y, Allyn J, Angue M, Martinet O, (2015) Intoxications graves au baclofène en réanimation. *J Anrea* 1: 258–259
5. Cleophax C, Goncalves A, Chasport C, Beaugrenier E, Labat L, Declèves X, Mégarbane B, (2015) Usefulness of plasma drug monitoring in severe baclofen poisoning. *Clin Toxicol* 53: 923–924
6. Le Roux G, Brunet M, Leger M, Touré A, Billat PA, Lerolle N, Boels D, (2017) Intoxication par le baclofène : l'épuration extrarénale est-elle efficace chez le patient normorénal ? *J Toxoc* 3: 33
7. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW, (2000) Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 26: 1144–1146
8. Weissenborn K, Wilkens H, Hausmann E, Degen PH, (1991) Burst-suppression EEG with baclofen overdose. *Clin Neurol Neurosurg* 93: 77–80
9. Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alavrez JC, (2006) Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 36: 85–89
10. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G, (1985) Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 40: 111–118
11. Blayac D, Roch A, Michelet P, De Francheschi E, Auffray JP, (2004) Acidose lactique majeure secondaire à une intoxication volontaire par valproate. *Ann Fr Anesth Reanim* 23: 1007–1010
12. Dumoulin A, Lapostolle F, Adnet F, Muzynski J, Baud FJ, (1997) Acidose et hyperlactatémie lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Med* 26: 555–557

13. Commandeur D, Danguy Des Deserts M, Giacardi C, Eyrieux S, Ould-Ahmed M, Drouillard I, (2010) Pharmacokinetics of biological tags in a case of acute valpromide self poisoning. *Ann Biol Clin* 68: 234–238
14. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, Bangh SA, Griffith JR, (2000) Multicenter case series of valproic acid ingestion : serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 38: 755–760
15. Brown JW, Moeller A, Schmidt M, Turner SC, Nimmrich V, Ma J, Rueter LE, Van der Kam E, Zhang M, (2016) Anticonvulsant effects of structurally diverse GABA-B positive allosteric modulators in the DBA/2J audiogenic seizure test: Comparison to baclofen and utility as a pharmacodynamic screening model. *Neuropharmacology* 101: 358–369
16. Johannessen CU, (2000) Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 37: 103–110.
17. Momiyama T, Nishijo T, (2017) Dopamine and serotonin-induced modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the striatum and basal forebrain. *Front Neuroanat* 11: 42