

# **COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE**

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,  
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA  
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

## **Cas d'exposition au baclofène : données des centres antipoison et de toxicovigilance, 2003-2007**

**Rapport fait à la demande de l'Afssaps**

**Août 2009**

### **Rapporteur**

**Philippe Saviuc** (CTV de Grenoble)

Correspondance : tél. 04 76 76 59 46 ; mél : PSaviuc@chu-grenoble.fr

### **Groupe de travail « Médicament »**

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP Lyon), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc de Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy), Vincent Gazin (Afssaps), Valérie Gibaja (CEIP Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Créteil), Michel Mallaret (CEIP Grenoble), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Paris).

## **Contributions**

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

L'extraction de données a été réalisée par Gaëtan Guyodo (Sicap), Damien Peucelle (Lille), Françoise Flesch (Strasbourg) et Françoise Penouil (Bordeaux).

## **Validation**

Ce rapport a été :

- relu par : Robert Garnier, Laurence Lagarce
- validé par le GT médicament le : 11 septembre 2009
- validé par la cellule opérationnelle le : 11 septembre 2009

## **Diffusion**

Les résultats préliminaires de ce rapport ont été présentés lors de la réunion « baclofène et alcoolodépendance » qui s'est tenue à l'Afssaps le 12 février 2009. Ils diffèrent de la version finale du fait de l'addition de cas supplémentaires en provenance d'un des CAPTV, qu'il n'avait pas été alors possible d'inclure, de la suppression de doublons et de corrections d'erreurs de codage repérés depuis.

# Sommaire

<b>Résumé</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Contexte</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Matériel et méthodes</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Résultats</b> .....	<b>7</b>
3.1. ÉVOLUTION ANNUELLE DU NOMBRE DE CAS D'EXPOSITION AU BACLOFENE .....	7
3.2. POPULATION D'ÉTUDE .....	8
3.2.1. DENOMBREMENT ET ÉVOLUTION ANNUELLE .....	8
3.2.2. ÂGE ET SEXE .....	8
3.2.3. REPARTITION PAR CIRCONSTANCES .....	8
3.3. EXPOSITIONS AU BACLOFENE SEUL .....	9
3.3.1. CIRCONSTANCES .....	9
3.3.2. PLUS GRANDE DOSE SANS SYMPTÔME .....	10
3.3.3. SYMPTÔMES .....	11
3.3.4. PLUS PETITES DOSES RELIÉS À LA SURVENUE DE SYMPTÔMES .....	12
3.4. EXPOSITION ASSOCIANT BACLOFENE ET ALCOOL .....	14
<b>4. Discussion</b> .....	<b>14</b>
4.1. LIMITES DE L'ÉTUDE .....	14
4.2. PRINCIPAUX RESULTATS .....	15
4.3. DOSES SANS EFFET ET EXPOSITIONS ASYMPTOMATIQUES .....	15
4.4. DOSES SEUIL ET SYMPTÔMES .....	16
<b>5. Conclusion</b> .....	<b>17</b>
<b>6. Références</b> .....	<b>17</b>
<b>7. Annexes</b> .....	<b>18</b>
ANNEXE 1. SAISINE .....	18
ANNEXE 2. PÉRIODES DE CONTRIBUTION DES SYSTÈMES D'INFORMATION .....	19
ANNEXE 3. RÉSUMÉ DE LA TOXICITÉ DU BACLOFÈNE .....	20

## Résumé

Pour évaluer la tolérance de fortes doses orales de baclofène, dans la perspective de la mise en place d'un PHRC « baclofène et maintien du sevrage éthylique », l'Afssaps a sollicité les données des CAPTV.

L'interrogation des bases nationale et régionales (Bordeaux, Lille et Strasbourg) durant la période 2003 - 2007 a permis la sélection de 291 cas d'exposition au baclofène, seul agent en cause (95 cas) ou associé à au moins un autre agent (196 cas : un dépresseur au moins du système nerveux central est présent dans 164 cas et un anti-épileptique au moins dans 93 cas).

L'analyse des circonstances de l'exposition a montré deux particularités : la proportion élevée des accidents de la vie courante quand le baclofène était le seul agent en cause ; la proportion élevée des erreurs thérapeutiques, que baclofène soit seul ou associé : c'est le vraisemblable reflet des confusions et erreurs en liaison avec l'accroissement posologique particulier à ce type de spécialités, à l'initiation du traitement.

La plus grande dose n'entraînant pas un effet a pu être estimée à partir des 162 cas asymptomatiques, pour lesquels la dose supposée ingérée (DSI) a été renseignée, que le baclofène soit seul ou associé. Fortement dépendante des circonstances, cette dose sans effet a été estimée à ~ 30 mg pour les 39 accidents de la vie courante, à 80 - 90 mg pour les 111 erreurs thérapeutiques et de 100 à 200 mg pour les 9 tentatives de suicide (après exclusion d'une peu réaliste dose de 1200 mg).

Les 291 expositions étaient symptomatiques dans environ 40% des cas, que le baclofène soit le seul agent ou non. Parmi les 95 expositions par le baclofène seul, il a été relevé 36 expositions symptomatiques, 6 cas avec un coma (17% des expositions symptomatiques), 5 cas avec des convulsions (14%), 3 cas avec des complications cardiorespiratoires (8%) et 11 intoxications graves (31%). Une fréquence élevée des cas avec convulsions lorsque le baclofène est le seul agent est relevée : dans 14% des expositions symptomatiques, versus 5% quand le baclofène est associé à un ou plusieurs autres agents (rôle vraisemblable des spécialités anti-épileptiques associées).

Les doses au-delà desquelles apparaissent coma et convulsions sont lors d'une ingestion aiguë liée à une tentative de suicide de 200 mg. Cette dose est diminuée chez 2 patients déjà traités : 60 mg dans le cas avec convulsions et 100 mg pour le cas avec coma).

Les doses au-delà desquelles apparaissent les premier signes neurologiques, dans les intoxications sans signe de gravité, s'étendent de 30 mg (sommolence) à 50 mg (délire, hallucinations, confusion), mais les effectifs sont réduits. A ces doses, de 10 à 40 mg, des signes digestifs mineurs peuvent être présents.

## 1. Contexte

Le baclofène (Lioréal®) a fait récemment l'objet d'un large traitement médiatique, depuis la parution du livre du docteur Ameisen « le Dernier verre » [1], faisant état lors d'une auto-expérimentation de l'efficacité du baclofène dans le maintien du sevrage alcoolique, lorsqu'il est utilisé à fortes doses par voie orale (jusqu'à 270 mg/j<sup>1</sup>).

Le baclofène, myorelaxant d'action centrale, est un analogue structural de l'acide gamma amino butyrique (Gaba) agissant particulièrement au niveau des récepteurs Gaba<sub>B</sub> médullaires. Il est indiqué dans les contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires ou d'origine centrale, à des doses par voie orale de 35 - 70 mg/j pouvant être portées à 100 - 120 mg/j lors d'un traitement hospitalier. Il est caractérisé par un puissant effet dépresseur du système nerveux central responsable d'effets indésirables et par une tolérance qui s'installe rapidement : ainsi la dépression du système nerveux central peut être limitée par une augmentation très progressive des doses<sup>2</sup>.

Une interrogation des données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a été demandée par l'Afssaps (Annexe 1). L'objectif de cette interrogation est, dans l'éventualité de la mise en place d'un essai clinique, de pouvoir préciser le risque associé à des expositions à de fortes doses de baclofène et en particulier, les doses à partir desquelles des signes d'intoxication peuvent apparaître.

## 2. Matériel et méthodes

L'interrogation de la Base Nationale des Produits et Composition (BNPC) du système d'information commun des CAPTV français (Sicap) a permis de sélectionner les formes orales de baclofène présentes dans la base, à l'exclusion des formes injectables.

L'interrogation des bases de cas des CAPTV a permis de dénombrer les cas d'exposition par voie orale reliés aux agents précédemment sélectionnés :

- base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap ; compte tenu de la montée en charge du système d'information, elle a rassemblé durant la période d'étude les données de 7 puis maintenant 9 CAPTV (Annexe 2) ;
- bases locales de Bordeaux et Strasbourg pour compléter les périodes manquantes ;
- base locale de Lille (Ciguë), ce CAPTV n'enregistrant pas actuellement ses cas dans le Sicap.

Le cas a été défini comme un patient (cas humain) ayant fait l'objet d'un recours à un CAPTV, exposé par voie orale à une spécialité contenant du baclofène (spécialité présente seule ou associée à d'autres médicaments ou à de l'alcool).

Les expositions par voie intrathécale ne sont de ce fait pas considérées.

Les propriétés particulières du baclofène, notamment l'acquisition rapide d'une tolérance, ont rendu nécessaire une analyse séparée selon différentes circonstances d'exposition :

- exposition accidentelle (accident de la vie courante, erreur thérapeutique), habituellement dans le cas général par un agent unique (le sujet est donc a priori « naïf », non consommateur habituel de baclofène) ;
- effet indésirable médicamenteux, chez le sujet prenant comme traitement une spécialité contenant du baclofène, éventuellement associée à un ou plusieurs autres médicaments ;
- exposition aiguë volontaire :
  - o à la seule spécialité contenant du baclofène ;
  - o à cette seule spécialité mais associée à de l'alcool (= éthanol) ;
  - o à une spécialité contenant du baclofène, associées à un ou plusieurs autres agents (alcool ou médicaments).

Parmi ces expositions, l'information disponible ne permettait généralement pas de séparer le consommateur habituel de spécialités à base de baclofène du consommateur « naïf ».

<sup>1</sup> Cette dose n'a été maintenue que quelques jours : elle a été réduite à 120 mg/j du fait de l'importance de la sédation.

<sup>2</sup> Chez l'adulte, débiter par 5 mg (1/2 comprimé) 3 fois par jour, et augmenter tous les 3 jours, de 5 mg 3 fois par jour, jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg/jour en trois prises. En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes. Les spécialistes de la rééducation recommanderaient de ne pas dépasser 80 mg/j du fait de la somnolence.

L'interrogation du système d'information avait 2 objectifs.

Le premier était de dénombrer par année, pour la période 1999 - 17 février 2009, sous la forme de données agrégées brutes (sans le traitement complémentaire mis en œuvre pour le second objectif), dans le seul Sicap, le nombre de cas d'exposition répondant à la définition de cas et le nombre d'expositions tous médicaments confondus, puis de calculer la proportion annuelle d'exposition par baclofène pour mille expositions tous médicaments confondus et d'en suivre la tendance sur une période étendue.

Le second était de sélectionner sur la période de 5 ans (entre 2003 et 2007) dans l'ensemble des bases nationale et locales, le nombre d'expositions humaines au baclofène, quelle que soit la voie d'exposition. Une sortie informatique a ainsi été produite, rassemblant les informations suivantes :

- numéro de dossier / numéro d'exposé dans le dossier ;
- année ;
- âge (an) ;
- sexe (féminin, masculin, non précisé) ;
- circonstance (accident de la vie courante, effet indésirable médicamenteux, erreur thérapeutique, tentative de suicide, autre). La circonstance « autre » rassemblait tous les dossiers dont le codage ne mentionnait pas l'un ou l'autre des 4 premiers codes. Ces dossiers ont fait l'objet d'une vérification par lecture du dossier individuel informatique du Sicap. Le cas échéant, le codage a été modifié. Au final, cette circonstance a rassemblé : suspicion de malveillance, circonstance non accidentelle mal précisée (prise de doses filées de médicament, prise répétée...) ou tout autre circonstances mal précisées ;
- dénomination de la spécialité contenant du baclofène ;
- voie d'exposition (orale, intrathécale, autre) ;
- quantité d'agent (milligramme ou comprimé) ; il s'agit d'une estimation de la dose supposé ingérée (DSI), déterminées au moment de l'appel, ou précisée lors du suivi de l'évolution du dossier ;
- décès (oui/non) ;
- hospitalisation (oui/non) ;
- admission en réanimation (oui/non) ;
- nécessité d'une intubation (oui/non) ;
- symptômes présents (liste) ;
- agents présents (liste).

Les doublons ont été éliminés sur la base de l'identité de l'âge, du sexe, des circonstances, des éventuels autres agents en cause et de la date d'exposition.

Un retour au dossier source a été réalisé en demandant à chacun des CAPTV concernés les précisions voulues chaque fois qu'une incohérence entre la voie et la dose, ou entre la circonstance, l'âge et la dose a été suspectée. Le codage a été le cas échéant modifié. Cette validation du codage de la voie d'exposition a permis la sélection des dossiers répondants à la définition de cas.

Comme indicateurs de sévérité de l'intoxication, les cas présentant les symptômes / regroupements de symptômes / conséquences suivants, ont été dénombrés :

- convulsions ;
- coma ;
- complications respiratoires (bradypnée / pause respiratoire, cyanose, dyspnée, SDRA) ;
- complications cardiocirculatoires (arrêt cardiaque, pression artérielle systolique < 80 mm Hg, choc, trouble du rythme) ;
- intoxication grave (gravité), définie par la présence d'un coma, de convulsions, de complications cardiocirculatoires ou respiratoires, ou la nécessité d'une intubation ;
- décès.

Pour tenter d'estimer les plus grandes doses sans effet et les plus petites doses avec effet, les distributions de doses ont été étudiées pour chacune des circonstances, pour les indicateurs de gravité et certains symptômes neurologiques.

Les comparaisons entre variables qualitatives ont été réalisées avec le test du Chi<sup>2</sup>, celles impliquant des variables quantitatives avec le test de Mann et Whitney (Stata Corporation<sup>TM</sup>).

### 3. Résultats

L'interrogation de la BNPC a permis d'identifier comme entrées :

- agent non classé : baclofène ;
- ATC M03BX01 :
  - o baclofène ;
  - o Baclofène Irex® ;
  - o Liorésal®.

Ces agents ont été la base de l'interrogation permettant la sélection des cas.

#### 3.1. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au baclofène

Durant la période 1<sup>er</sup> janvier 1999 - 17 février 2009, 362 cas d'exposition par baclofène ont été recensés parallèlement à 440 709 cas d'exposition tous médicaments confondus, soit une proportion de 0,82 pour mille.

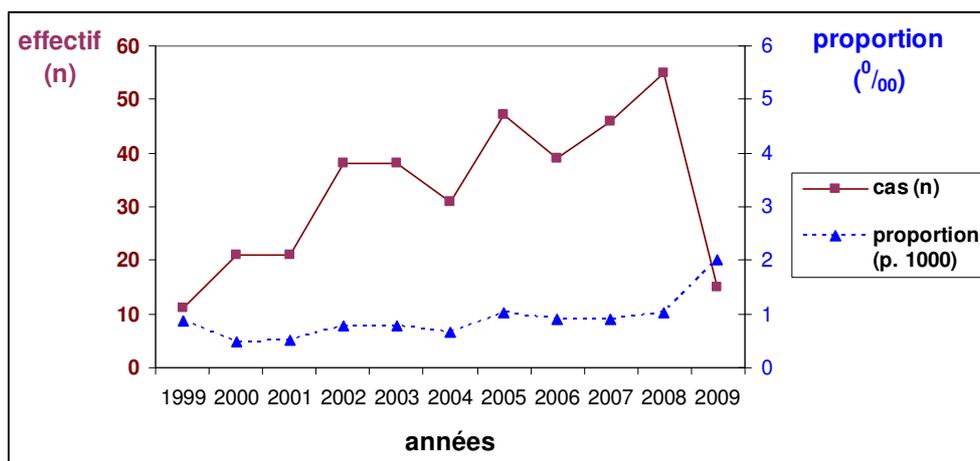
Le nombre de cas d'exposition au baclofène par voie orale semblait en augmentation (tableau 1 et figure 1) :

- depuis 2005, le taux d'incidence atteignait ou dépassait 0,9 pour 1000 cas d'exposition tous médicaments confondus ;
- en 2009, ce taux dépassait 2 pour mille, mais la période d'observation est très courte (1,5 mois) et cette constatation doit être interprétée avec prudence.

**Tableau 1. Evolution du nombre d'exposition par baclofène (per os) et tous toxiques confondus. Source Sicap (jusqu'au 17 février 2009).**

Années	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
cas d'exposition par baclofène (per os)	11	21	21	38	38	31	47	39	46	55	15
cas d'exposition tous médicaments	12 591	42 588	40 124	49 022	47 961	46 464	45 581	43 314	51 174	54 441	7 449
proportion pour mille	0,87	0,49	0,52	0,78	0,79	0,67	1,03	0,90	0,90	1,01	2,01

**Tableau 1. Evolution du nombre d'exposition par baclofène et de leur proportion pour mille expositions tous médicaments confondus. Source Sicap (jusqu'au 17 février 2009)**



L'analyse va désormais porter sur l'ensemble des bases de données nationale et locales, mais uniquement sur la période d'étude 2003 - 2007.

## 3.2. Population d'étude

### 3.2.1. Dénombrement et évolution annuelle

La BNCI et les systèmes d'information locaux ont permis de sélectionner les cas d'exposition au baclofène seul ou associés à d'autres agents. Après élimination de 9 dossiers (7 doublons, 1 animal, autre étiologie), 291 cas d'exposition dont 118 symptomatiques ont été dénombrés soit une moyenne annuelle respectivement de 58 et 24 cas. La proportion de cas symptomatique était de 40,5%.

L'évolution du nombre annuel de cas est rapportée tableau 2. Durant la même période, 337 808 cas d'exposition tous médicaments confondus ont été dénombrés, parmi lesquels 96 887 étaient symptomatiques soit 28,7%. Les expositions au baclofène apparaissaient plus fréquemment symptomatiques ( $p=0,001$ ).

**Tableau 2. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au baclofène avec et sans symptômes.**

Cas d'exposition au baclofène		2003	2004	2005	2006	2007	Total
<b>toutes expositions</b>	<b>(n)</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>65</b>	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>291</b>
- exposition sans symptôme	(n)	35	23	36	41	38	173
- exposition avec symptômes	(n)	17	30	29	19	23	118
- proportion de cas avec symptômes	(%)	32,7	56,6	44,6	31,7	37,7	40,5

### 3.2.2. Âge et sexe

L'âge et le sexe des cas d'exposition par baclofène et leur distribution selon le caractère symptomatique ou non de l'exposition sont indiqués dans le tableau 3.

**Tableau 3. Résumé des caractéristiques de la population d'étude : âge et sexe.**

Cas d'exposition	Sexe		Age (ans)			
	n	proportion H (%)	n	moyenne	médiane	étendue
<b>toutes expositions</b>	<b>290</b>	<b>44,5</b>	<b>260</b>	<b>35,7</b>	<b>34</b>	<b>2 - 94</b>
- exposition sans symptôme	172	45,4	150	34,5	30,5	2 - 94
- exposition avec symptômes	118	43,2	110	37,2	37,5	2 - 87

Dans ces 2 groupes, avec ou sans symptômes, la proportion des hommes était peu différente ( $p=0,72$ ) ; les cas symptomatiques n'apparaissaient pas significativement plus âgés ( $p=0,18$ ).

### 3.2.3. Répartition par circonstances

Les cas d'exposition sont répartis dans le tableau 4 selon les circonstances, en accident de la vie courante (AVC), effet indésirable médicamenteux (EIM), erreur thérapeutique (ET), tentative de suicide (TS) et autres circonstances, et selon la présence ou non de symptômes.

**Tableau 4. Répartition des cas d'exposition selon les circonstances d'exposition.**

Cas d'exposition		Circonstances*					Total
		AVC	EIM	ET	TS	autres	
<b>toutes expositions</b>	<b>n (%)</b>	<b>54 (18,6)</b>	<b>9 (3,1)</b>	<b>135 (46,4)</b>	<b>84 (28,9)</b>	<b>9 (3,1)</b>	<b>291 (100,0)</b>
- exposition sans symptôme	n (%)	45 (26,0)	-	112 (64,7)	13 (7,5)	3 (1,7)	173 (100,0)
- exposition avec symptômes	n (%)	9 (7,6)	9 (7,6)	23 (19,5)	71 (60,2)	6 (5,1)	118 (100,0)

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Parmi les circonstances, les erreurs thérapeutiques étaient présentes dans une proportion de 46,4%, inhabituellement élevée, alors qu'elles ne concernaient que 20,2% des expositions tous médicaments confondus ( $p<0,001$ ). Ces expositions étaient symptomatiques dans environ 17% des cas comme

celles suivant un accident de la vie courante. En revanche, les cas d'exposition par tentative de suicide étaient symptomatiques dans près de 85% des cas.

L'âge et le sexe des exposés et leur distribution selon les circonstances sont indiqués dans le tableau 5.

**Tableau 5. Résumé des caractéristiques âge et sexe selon les circonstances d'exposition.**

Circonstances*		AVC	EIM	ET	TS	autres	Total
<b>Effectif</b>	(n)	<b>54</b>	<b>9</b>	<b>135</b>	<b>84</b>	<b>9</b>	<b>291</b>
<b>Sexe</b>	connu (n)	54	9	134	84	9	290
	proportion H (%)	48,2	55,6	43,3	44,1	33,3	<b>44,5</b>
<b>Age</b>	connu (n)	33	9	127	83	8	260
	moyenne (ans)	12,5	50,0	41,5	34,3	35,5	<b>35,7</b>
	médiane (ans)	3	50	40	35	36,5	<b>34</b>
	étendue (ans)	2 - 93	20 - 87	3 - 94	12 - 74	4 - 66	<b>2 - 94</b>

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Les âges médians des accidents de la vie courante et des tentatives de suicide, respectivement 3 et 34 ans, étaient globalement conformes aux données épidémiologiques connues. L'âge moyen des exposés victimes d'une erreur thérapeutique, particulièrement bien représentés, n'offrait pas non plus de particularité (médiane 41,8 ans).

### 3.3. Expositions au baclofène seul

#### 3.3.1. Circonstances

Les cas d'exposition par le baclofène seul ou associé sont répartis selon les circonstances et la présence ou non de symptômes dans le tableau 6. Les agents associés au baclofène étaient en grande majorité des dépresseurs du système nerveux central (SNC) :

- dans 164 cas était présent au moins une autre spécialité pouvant déprimer à dose élevée le SNC (83,7% des 196 cas avec une association) ;
- dans 93 cas était présent au moins une spécialité anti-épileptique (56,7% des cas avec au moins une spécialité associée pouvant déprimer le SNC), parmi les suivantes : Alepsal<sup>®</sup>, Dépakine<sup>®</sup> et spécialités reliées, Dihydan<sup>®</sup>, Gabapentine<sup>®</sup>, Gardéna<sup>®</sup>, Lamictal<sup>®</sup>, Neurontin<sup>®</sup>, Rivotril<sup>®</sup>, Sabril<sup>®</sup>, Tégréto<sup>®</sup> et spécialités reliées, Trileptal<sup>®</sup>, Urbanyl<sup>®</sup> (associé à un autre anti-épileptique). Dépakine<sup>®</sup> (n=31), Tégréto<sup>®</sup> (n=25) et Rivotril<sup>®</sup> (n=20) apparaissaient les plus fréquents.

**Tableau 6. Répartition des cas d'exposition symptomatique ou non par le baclofène seul ou associé selon les circonstances d'exposition.**

Cas d'exposition		Circonstances*					Total
		AVC	EIM	ET	TS	autres	
baclofène associé	n (%)	21 (10,7)	3 (1,5)	104 (53,1)	63 (32,1)	5 (2,6)	<b>196 (100,0)</b>
baclofène seul	n (%)	33 (35)	6 (6)	31 (33)	21 (22)	4 (4)	<b>95 (100,0)</b>
- cas sans symptôme	n (%)	31 (53)	-	25 (42)	2 (3)	1 (2)	<b>59 (100,0)</b>
- cas avec symptômes	n (%)	2 (6)	6 (17)	6 (17)	19 (53)	3 (8)	<b>36 (100,0)</b>

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Quatre-vingt-quinze (95) expositions par le baclofène seul ont pu être analysées. Leur répartition selon les circonstances apparaissait différente de celle des expositions par baclofène associé à d'autres agents (p<0,001, après regroupement des EIM et des autres circonstances). C'étaient les accidents de la vie courante, 3 fois plus fréquents quand le baclofène était le seul agent, qui contribuaient le plus à cette différence. Quand le baclofène était associé, c'étaient les cas avec erreur thérapeutique qui apparaissaient les plus fréquents, représentant plus de la moitié des circonstances (53,1%).

La proportion de cas symptomatiques lors d'exposition par le baclofène seul était de 39,8%, peu différente de celle lorsque le baclofène était associé à d'autres agents (41,8%). Les expositions à la suite d'un accident de la vie courante induisaient peu souvent des symptômes (6,1%), à la différence des tentatives de suicide (90,5%).

L'âge et le sexe des exposés sont résumés selon les circonstances dans le tableau 7.

**Tableau 7. Résumé des caractéristiques âge et sexe selon les circonstances d'exposition (baclofène seul).**

Circonstances*		AVC	EIM	ET	TS	autres	Total
<b>Effectif</b>	(n)	<b>33</b>	<b>6</b>	<b>31</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>95</b>
<b>Sexe</b>	connu (n)	33	6	30	21	4	94
	proportion H (%)	58	67	47	48	50	<b>52,1</b>
<b>Age</b>	connu (n)	24	6	27	21	4	82
	moyenne (ans)	8,1	56	41	29,6	45,5	<b>29,8</b>
	médiane (ans)	3	56	42	23	50	<b>22,5</b>
	étendue (ans)	2 - 93	20 - 87	3 - 83	12 - 74	16 - 66	<b>2 - 93</b>

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Les 2 groupes « baclofène seul » et « baclofène associé » :

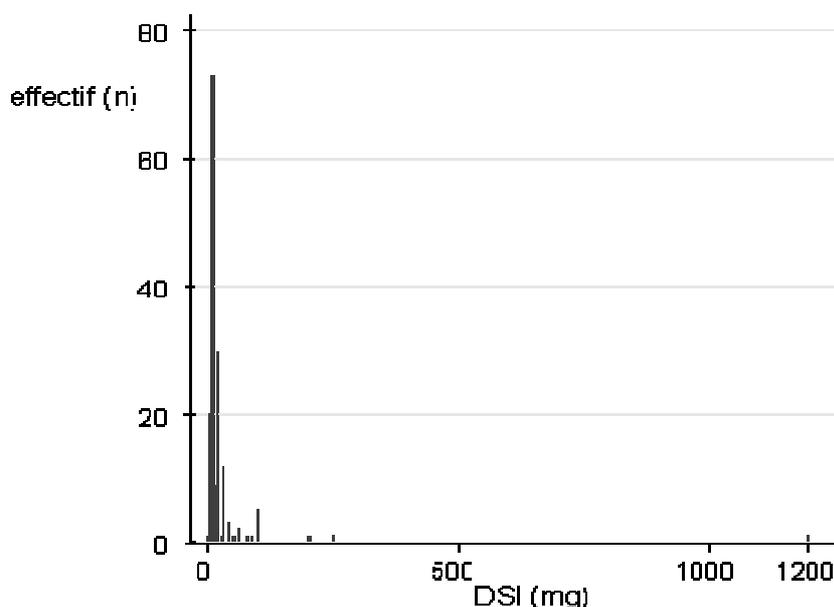
- apparaissaient différents pour l'âge (médiane de 22,5 ans pour le baclofène seul versus 36 ans,  $p=0,001$ ). Deux explications peuvent être proposées : celle de la surreprésentation des accidents de la vie courante dans lesquels les sujets jeunes sont bien représentés, et celle de la possible influence des suicidants dont l'âge médian était de 23 ans dans le groupe baclofène seul versus 37 ans dans le groupe baclofène associé ( $p=0,07$ ). En comparaison, l'âge médian lors d'une tentative de suicide par médicament était de 31,5 ans dans le Sicap, sur la même période 2003-2007 ;
- n'apparaissaient pas différents pour le sexe (proportion d'hommes de 52,1% pour la baclofène seul versus 40,8%,  $p=0,07$ ).

### 3.3.2. Plus grande dose sans symptôme

Une dose supposée ingérée (DSI) de baclofène a été renseignée dans 262 observations (soit 90,0 % d'entre elles), 162 en l'absence de symptôme (93,6 % d'entre elles) et 100 en présence de symptômes (84,7 % d'entre elles).

Les distributions des doses sans effet, pour toutes les circonstances, sont rapportées dans la figure 2.

**Figure 2. Distribution des DSI des cas sans symptôme.**



Pour estimer la plus grande dose sans effet, les DSI ont été distribuées selon les circonstances d'exposition des cas asymptomatiques ; elles sont rapportées dans le tableau 8. L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des cas, que le baclofène soit le seul agent enregistré (n=55) ou non (n=107).

**Tableau 8. Distribution des DSI selon les circonstances d'exposition des cas sans symptôme.**

Circonstances*	effectif (n)	Dose supposée ingérée (mg)							
		moyenne	médiane	percentiles					max.
				min.	10	25	75	90	
<b>Total</b>	162	28,2	<b>10</b>	3	5	10	20	37	1200
<b>AVC</b>	39	12,6	<b>10</b>	3	5	10	20	30	30
<b>ET</b>	111	16,6	<b>10</b>	5	5	10	20	30	90
<b>TS</b>	9	243,3	<b>100</b>	40	40	100	225	1200	1200
				<b>liste de doses</b>					
<b>EIM</b>	-	-	-	-					
<b>autres</b>	3	13,3	<b>10</b>	10, 10, 20					

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Les 3 plus fortes doses sans effet ont été analysées en fonction de chacun des circonstances. Elles étaient de :

- 30 mg (3 observations avec cette dose) lors d'accidents de la vie courante. Il s'agissait d'ingestions accidentelles a priori bien souvent par des sujets non traités par le baclofène. Chez 17 enfants de moins de 4 ans, les 3 plus fortes doses étaient 20 (2 observations avec cette dose) et 30 mg ;
- 60, 80 et 90 mg lors d'erreurs thérapeutiques. Chez 6 enfants de moins de 10 ans, les 3 plus fortes doses étaient 10, 15 et 25 mg. Dans cette circonstance, l'absence de symptôme après l'absorption de doses élevées de baclofène (80 mg par exemple) peut être expliquée par les règles de codage en vigueur dans les systèmes d'information ;
- 100, 200 et 1200 mg lors de tentatives de suicide. Tous les cas sont âgés de plus de 14 ans.

### 3.3.3. Symptômes

Les symptômes et les indicateurs de gravité de l'intoxication par le baclofène seul et associé à un autre agent sont répartis dans le tableau 9.

La distribution des symptômes et des indicateurs de gravité entre les expositions par baclofène seul et celles associant au baclofène au moins un autre agent était globalement similaire. Il n'existait pas entre les 2 groupes de différence significative (toutes les valeurs de p dépassent 0,14).

**Tableau 9. Distribution des symptômes et des marqueurs de gravité des cas d'exposition au baclofène seul et associés à un autre agent.**

n	Baclofène seul		Baclofène associé		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Expositions baclofène	95	100,0	196	100,0	291	100,0
<b>Expositions symptomatiques</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>82</b>	<b>41,8</b>	<b>118</b>	<b>40,6</b>
convulsions	5	5	4	2,0	9	3,1
coma	6	6	18	9,2	24	8,3
complications cardiocirculatoires	1	1	2	1,0	3	1,0
complications respiratoires	2	2	3	1,5	5	1,7
intubation	7	7	13	6,6	20	6,9
réanimation	13	14	21	10,7	34	11,7
hospitalisation	14	15	32	16,3	46	15,8
gravité*	11	12	23	11,7	34	11,7
décès			1	0,5	1	0,3

\* définie par la présence d'un coma, de convulsions, de complications cardiocirculatoires ou respiratoires, ou la nécessité d'une intubation.

Globalement, des symptômes étaient présents dans 40,6% des expositions, un coma dans 8,3%, des convulsions dans 3,1%, des complications cardiocirculatoires ou respiratoires dans 2,1% et des signes de gravité dans 11,7% des expositions. Cette gravité est essentiellement le fait d'une dépression du SNC (coma dans 24 des 34 cas considérés comme graves). Un seul décès a été rapporté dans cette série : il s'agissait d'un homme âgé de 43 ans, découvert décédé à son domicile, suspecté d'avoir absorbé 1200 mg de baclofène et 30 comprimés de vérapamil (dosage inconnu), et présentant des stigmates autopsiques d'un syndrome asphyxique.

A la suite d'une exposition symptomatique par du baclofène seul (n=36), plus du tiers des sujets ont été hospitalisés (n=14, 39%) et l'intoxication était grave dans un peu plus de 30 % des cas (n=11, 31%). Aucun décès n'a été rapporté durant cette période d'étude.

Les symptômes et les indicateurs de gravité de l'intoxication par baclofène seul sont répartis selon les circonstances dans le tableau 10.

**Tableau 10. Distribution des symptômes et des marqueurs de gravité selon les circonstances d'exposition par le baclofène seul.**

Circonstances*		AVC	EIM	ET	TS	autres	Total
<b>Expositions baclofène</b>	(n)	33	6	31	21	4	95
<b>Expositions symptomatiques</b>	(n)	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>39</b>
	proportion (%)	6	100	19	90	75	37,9
convulsions	(n)				4	1	5
coma	(n)		1		5		6
complications cardiocirculatoires	(n)				1		1
complications respiratoires	(n)		1		1		2
intubation	(n)		1		6		7
réanimation	(n)		2	1	10		13
hospitalisation	(n)	2	1	1	9	1	14
gravité	(n)		2		8	1	11

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Un accident de la vie courante n'a été que rarement relié à la présence de symptômes (6,1%). Un effet indésirable médicamenteux a été associé à 2 intoxications graves :

- un homme de 55 ans, tétraplégique, traité par Liorésal® 50 mg 2 fois par jour, a présenté une somnolence, une bradycardie puis un coma, à la suite de la survenue d'une insuffisance rénale reliée à un épisode de déshydratation ;
- chez un homme de 20 ans, le switch entre la voie intrathécale et la voie orale (80 mg/j) a été suivi de l'apparition d'une somnolence profonde et d'une insuffisance respiratoire.

Une tentative de suicide a été à l'origine de la moitié des expositions symptomatiques (48,5%), de 4 cas avec convulsions sur 5, de 5 cas avec comas sur 6, de 10 admissions en réanimation sur 13, et de 8 intoxications graves sur 11.

### 3.3.4. Plus petites doses reliés à la survenue de symptômes

Parmi les 36 expositions symptomatiques par baclofène seul, une dose supposée ingérée (DSI) a été enregistrée 31 fois. Les DSI ont été analysées selon 2 groupes et selon la gravité de l'intoxication.

Les distributions des DSI des 10 intoxications graves sont rapportées dans le tableau 11.

**Tableau 11. Expositions au baclofène : distribution des doses supposées ingérées selon les symptômes et des marqueurs de gravité.**

Symptômes	Effectif (n)	Dose supposée ingérée (mg)							
		moyenne	médiane	percentiles					
				min.	10	25	75	90	max.
<b>Total cas symptomatiques</b>	31	170	<b>100</b>	10	22	50	300	496	500
<b>intoxications graves</b>	10	130	<b>300</b>	60	62	95	500	500	500
				<b>liste de doses</b>					
<b>coma</b>	5	280	<b>300</b>	100, 200, 300, 300, 500					
<b>convulsions</b>	4	315	<b>350</b>	60, 200, 500, 500					
<b>complic. respiratoires</b>	2	190	<b>190</b>	80, 300					
<b>complic. cardiocirculatoires</b>	1	-	-	500					
<b>intubation</b>	6	330	<b>300</b>	80, 300, 300, 300, 500, 500					

Les DSI en relation avec une intoxication grave s'étendaient de 60 mg à 500 mg avec une médiane de 300 mg. Deux observations sont détaillées :

- des convulsions ont été associées à la prise de 60 mg baclofène, dans des circonstances mal précisées (pour dormir ?), chez un homme de 40 ans, traité par Gardéнал 100 mg/j pour une épilepsie séquellaire (hématome sous dural post traumatisme) et baclofène 60 mg/j ;
- une insuffisance respiratoire avec acidose respiratoire et forte somnolence a été associée à la prise de 80 mg de baclofène chez un homme de 20 ans, tétraplégique.

Pour estimer la tolérance de doses fortes de baclofène, les distributions des DSI ont été établies pour les premiers symptômes neurologiques susceptibles d'apparaître, à partir des cas d'exposition par baclofène seul et dont la gravité n'était pas sévère. Cette sélection regroupait 15 observations, la majorité comportant une somnolence (12/15). Les symptômes et les doses correspondantes sont rapportés dans le tableau 12.

**Tableau 12. Expositions au baclofène seul sans gravité : distribution des doses supposées ingérées selon les symptômes neurologiques.**

Âge (an)	Sexe	Circonstances*	Dose (mg)	Symptômes (n)						
				somnolence	agitation	hypotonie	confusion	délire	hallucinations	vertiges
87	F	EIM	30	1	1					
16	F	AUT	40	1						1
54	M	ET	50				1	1	1	
	F	ET	50		1					
3	M	IA	50	1		1				
77	M	EIM	60	1	1					
50	M	TS	60	1						
15	F	TS	100	1		1				
22	M	TS	100	1						
45	F	ET	150			1				
22	M	TS	150	1						
18	F	TS	200	1	1					
26	F	TS	200	1						
30	F	TS	220	1			1			
16	F	TS	400	1						
		<b>effectif (n)</b>		12	4	3	2	1	1	1
		<b>médiane (mg)</b>		80	55	100	135	-	-	-
		<b>moyenne (mg)</b>		136	85	100	135	-	-	-

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Les symptômes neurologiques étudiés apparaissaient à partir d'une dose comprise entre 30 et 50 mg et se manifestaient principalement par une somnolence.

Une analyse de sensibilité, conduite sur une période plus étendue (1999-2007) mais portant sur une partie plus restreinte des données brutes (données brutes provenant exclusivement de la BNCI du

Sicap, analysées sans avoir réalisé les contrôles de qualité et de cohérence visées dans la partie Méthodes), n'a apporté que peu de cas supplémentaires, et a délivré des résultats assez similaires : la dose minimale associée à un effet était de 30 mg pour la somnolence (sur 19 cas) et la confusion (sur 5 cas).

Pour des doses inférieures à 50 mg, d'autres symptômes pouvaient être présents : dans 4 cas, des symptômes principalement digestifs ont été recensés pour des doses comprises en 10 et 40 mg (tableau 13).

**Tableau 13. Autres symptômes associés à des expositions à de faibles doses.**

Âge (ans)	Circonstances*	Doses (mg)	Symptômes
-	AVC	10	nausées, vomissements
6	ET	15	douleurs digestives
57	EIM	20	diplopie
16	TS	40	nausées, vomissement, diarrhées, hypersialorrhée

\* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

### 3.4. Exposition associant baclofène et alcool

Seulement 5 expositions associant le baclofène à de l'alcool comme seul autre agent ont été dénombrées.

Il s'agissait d'une tentative de suicide dans tous les cas :

- une femme de 38 ans a absorbé 1000 mg de baclofène et une quantité non déterminée d'alcool. Elle a présenté des vomissements, un coma (GCS 3) et une augmentation de la pression artérielle ;
- un homme de 40 ans a absorbé une quantité non précisée d'alcool, puis a présenté des troubles digestifs (vomissements et diarrhée), une hypotonie avec diminution des réflexes ostéotendineux, des troubles de conscience (confusion, GCS 11) et une mydriase ;
- un même homme de 36 ans a fait l'objet de 3 séjours durant la période d'étude après l'absorption de 450, 500 et 1000 mg de baclofène et d'une quantité non déterminée d'alcool (alcoolémie 2,96 g/L lors du 3<sup>e</sup> séjour). Il a présenté : somnolence, confusion, agitation et tremblements lors du premier séjour ; agitation, céphalée, apnée et fibrillation auriculaire lors du deuxième ; somnolence et acidose métabolique lors du troisième séjour.

## 4. Discussion

### 4.1. Limites de l'étude

Cette étude rétrospective, conduite dans un court délai compte tenu des impératifs de dates, n'avait pas envisagé un retour systématique au dossier source individuel avec remplissage d'une feuille de recueil standardisée. L'interrogation a été réalisée à travers le système d'information des CAPTV. Les dossiers numériques individuels ont été consultés au cas par cas, lorsqu'une vérification s'avérait nécessaire (dépistage d'incohérences et d'erreurs de codage). Le cas échéant, un retour au dossier source a été possible après l'interrogation directe du CAPTV investigateur.

L'imputabilité pour chaque couple agent - symptôme n'étant pas disponible, l'analyse s'est concentrée sur les expositions par baclofène seul pour éliminer l'influence potentielle d'autres agents connus. La conséquence en est une diminution des effectifs.

L'estimation de la quantité d'agent impliqué (DSI) est faite à partir de l'anamnèse, au moment du premier contact avec le demandeur ; elle est éventuellement ajustée dans un second temps si plus de précision a pu être obtenue. Dans la pratique courante de la réponse toxicologique, la DSI n'est que rarement confrontée au résultat de l'analyse toxicologique et ce d'autant plus que l'exposition est asymptomatique. De fait, l'estimation initiale, est fréquemment établie plutôt par excès, ce qui dans la pratique permet de réaliser une évaluation du risque selon un scénario d'exposition peu favorable (worst case) ; en sur estimant la dose sans effet, cette pratique peut apparaître, dans cette étude, faussement rassurante.

## 4.2. Principaux résultats

Durant les 5 ans de la période d'étude (2003-2007), 291 expositions par le baclofène (seul, n=95 ou associé à un autre agent, n=196) ont été enregistrées dans la base de données des CAPTV. L'âge médian des exposés, comme à l'accoutumé fortement dépendant des circonstances et le sexe ratio étaient sans grande particularité.

Ces expositions étaient caractérisées par la proportion inhabituellement élevée d'erreurs thérapeutiques, qui représentent près de la moitié des cas (46,4%), alors que leur part, tous médicaments confondus, est de 20,2% ( $p < 0,001$ ). Ceci est probablement lié à la nécessité d'augmenter progressivement la dose en début de traitement, ce qui est une source d'erreurs et de confusions ; ceci était particulièrement le cas pour les expositions dans lesquelles le baclofène était associé à d'autres agents (53,1%, versus 32,6% lorsque le baclofène était le seul agent). Ces erreurs thérapeutiques étaient peu fréquemment suivies d'une apparition de symptômes (19,4% versus 46,9% pour les autres circonstances,  $p = 0,01$ ).

En revanche, la proportion d'accidents de la vie courante était plus élevée lorsque le baclofène était le seul agent en cause (34,7% versus 10,7% en cas d'association de plusieurs agents,  $p < 0,001$ ), mais cette particularité est propre aux accidents de la vie courante, expositions accidentelles qui n'impliquent le plus souvent qu'un seul agent. Ces accidents de la vie courante ont peu fréquemment induit des symptômes (6,1% versus 59,8% pour les autres circonstances,  $p < 0,001$ ).

Les tentatives de suicide ont représenté 22,1% des circonstances ; elles étaient reliées sans surprise à la présence de symptômes dans 90,5% des cas.

## 4.3. Doses sans effet et expositions asymptomatiques

Aucune publication n'a été retrouvée dans la littérature, reliant dose et exposition asymptomatique. Dans cette série, parmi les 291 expositions, 118 (40,5%) étaient symptomatiques. En se limitant aux expositions par le baclofène seul, cette proportion était assez similaire (37,9%).

Une dose supposée ingérée (DSI) a été renseignée dans 162 des 173 cas d'exposition asymptomatique. Les plus grandes doses sans effet de baclofène (aux limites de l'étude près) étaient de :

- 30 mg pour les accidents de la vie courante ; il s'agissait le plus souvent d'une exposition accidentelle de l'enfant (âge médian 3 ans). Cette valeur paraît d'autant plus élevée que cette exposition accidentelle touche en général un sujet naïf (non traité par le baclofène). Dans cette circonstance, il existe fréquemment une incertitude sur la prise, et l'évaluation de la DSI est fréquemment réalisée par défaut (nombre de comprimés disparus, nombre de comprimés manquant dans le blister), alors que la certitude même de l'ingestion n'est pas établie. De plus, l'estimation de la DSI peut être encore entachée lorsque des comprimés ont été recrachés, ou des vomissements (provoqués ou non) sont survenus ;
- de 90 à 60 mg lors d'une erreur thérapeutique (25 à 10 mg chez l'enfant). Là aussi, cette valeur peut paraître élevée. Dans cette circonstance, du fait des règles de codage en vigueur dans le système d'information, la dose transcrite peut correspondre à la dose cumulée sur plusieurs prises. Par exemple, chez un sujet ayant absorbé son traitement de 4 comprimés de Lioréal<sup>®</sup> à 2 reprises, le codage peut mentionner 80 mg : il s'agit de la dose cumulée. Trois autres arguments pourraient aussi expliquer la co-existence d'une forte dose transcrite avec une absence de symptômes :
  - o défaut de suivi d'évolution : l'absence de symptôme est constaté au moment de la demande sans préjuger d'une possible apparition retardée de symptômes ;
  - o absence d'« imputabilité d'exposition ». Une façon de qualifier la réalité de l'absorption et quantité son importance est d'obtenir un dosage, en pratique exceptionnellement réalisé ;
  - o tolérance pharmacologique du sujet. La répétition de la prise du traitement peut survenir chez un sujet déjà traité, à des doses parfois élevées ; ce sujet est susceptible de mieux supporter une augmentation de dose ;
- de 1200 à 100 mg lors d'une tentative de suicide ; des incertitudes sur la dose sont inhérentes à ce contexte, et des mesures thérapeutiques précoces (évacuation digestive et / ou administration de charbon activé, par exemple) ont pu être mises en œuvre. C'est très vraisemblablement le cas

pour la dose de 1200 mg.

Ainsi, il apparaît difficile d'estimer avec plus de précisions les doses maximales qui n'ont pas induit de symptômes du fait :

- du caractère rétrospectif de l'étude : problème de transcription de la dose lors d'une erreur thérapeutique, méconnaissance de statut d'exposition au baclofène du sujet (traité / non traité) ;
- des conditions propres à la qualité des données d'activité des centres antipoison puisque la dose lors d'une exposition unique, accidentelle ou volontaire, n'est le plus souvent estimée qu'à partir de l'anamnèse.

#### 4.4. Doses seuil et symptômes

Compte tenu du contexte de la saisine, les effets indésirables médicamenteux et les conséquences d'erreurs thérapeutiques liées à la *voie intrathécale* n'ont pas été envisagés.

##### Signes de gravité

L'intoxication à la suite d'une ingestion unique de doses élevées de baclofène se caractérise principalement par l'apparition d'un coma pouvant être profond, hyporéflexique, hypotonique, de convulsions, d'une dépression respiratoire et d'un retentissement cardiocirculatoire (Annexe 3) [2,3]. D'autres caractéristiques de cette intoxication (état de mort cérébrale apparente, tracé EEG particulier) sont reprises en Annexe 3.

En matière d'exposition aiguë, peu de publications font la corrélation entre le niveau d'exposition et les signes cliniques apparus :

- dans une étude prospective de 23 cas d'intoxication par le baclofène (8 avec le baclofène seul), séparés en 2 groupes selon la DSI de plus ou moins 200 mg (80 à 2500 mg, moyenne de 630 mg ; connue chez 19 patients), des convulsions (n=4), un coma (GCS<9 ; n=8), un délire (n=8) sont apparus uniquement dans le groupe >200 mg. Les autres signes étaient les suivants : myosis (5), mydriase (7), diminution des ROT (13), bradycardie (6), ou tachycardie (5) sinusale, augmentation (13) ou diminution (1) de la pression artérielle [4] ;
- la survenue d'une intoxication collective chez une quinzaine d'adolescents qui avaient absorbé 60 à 600 mg de baclofène, a été l'occasion de réaliser ~14 heures après l'ingestion un dosage de baclofène (< 0,02 - 0,85 µg/mL<sup>3</sup>, moyenne 0,42) chez les 7 qui avaient été intubés (durée 24 - 61 h, moyenne 40) : il existait une forte corrélation linéaire entre la concentration plasmatique du médicament et la durée de l'intubation ( $R^2=98,6\%$ ).

Dans notre série, pour permettre de relier la DSI à l'apparition d'un effet, l'analyse a été limitée aux 39 cas d'exposition symptomatique par le seul baclofène. La DSI médiane était de 100 mg (percent. 10 : 25 mg ; percent. 90 : 490 mg). Ces expositions étaient graves dans 11 cas, à la suite de la présence de coma (n=6), de convulsions (n=5), d'une complication respiratoire (n=2) ou cardiocirculatoire (n=1). Il faut noter la fréquence relative des convulsions lorsque le baclofène est le seul agent (5 cas avec convulsions pour 6 comas, versus 4 cas avec convulsions pour 18 comas lors d'associations). La présence fréquente de benzodiazépines et d'anti-épileptiques parmi les spécialités associées pourrait expliquer cette différence.

Les plus petites doses en relation avec l'apparition de ces symptômes de gravité étaient :

- de 100 mg pour le coma : la deuxième plus petite dose était de 200 mg ;
- de 60 mg pour les convulsions : la deuxième plus petite dose était de 200 mg ;
- de 80 mg pour les complications respiratoires : la deuxième dose était de 300 mg ;
- et de 500 mg pour les complications cardio-circulatoires.

En se limitant aux expositions aiguës, ce qui revient à ne pas tenir compte de la dose de 100 mg dans un cas de coma survenue à dose thérapeutique (50 mg, 2/j) à l'occasion d'une insuffisance rénale aiguë (cf. § 3.3.3), ni de la dose de 60 mg dans un cas avec convulsions dans des circonstances mal précisées (cf. § 3.3.4), les plus petites doses en relation avec la présence d'un coma ou de convulsions étaient de 200 mg, ce qui est en accord avec la littérature [4].

<sup>3</sup> Concentration thérapeutique sérique : 0,08 – 0,4 µg/mL [6].

### Premiers signes neurologiques

En dehors des anciennes publications (non consultées) mesurant la tolérance de hautes doses orales de baclofène [7,8], aucune publication issue de l'analyse de l'activité de centres antipoison ou d'autres institutions n'a mis en relation la dose ingérée et l'apparition de premiers signes en particulier neurologiques. Dans notre série, ces premiers signes neurologiques sont apparus après une exposition ne revêtant pas de caractère de gravité pour des doses qui s'étendaient de 30 (sommolence) à 50 mg (confusion, délire, hallucinations et hypotonie), mais les effectifs permettant cette analyse étaient petits (n=15). Dans ces gammes de doses (10 à 40 mg), des signes digestifs mineurs (nausées, vomissement, hypersialorrhée) peuvent être présents.

## 5. Conclusion

Cette étude réalisée pour tenter d'apprécier à partir des données de CAPTV la tolérance du baclofène à fortes doses, dans la perspective de la mise en place d'un PHRC associant le baclofène au maintien du sevrage éthylique a montré des résultats.

Les plus grandes doses d'exposition non reliées à un effet variaient selon les circonstances, d'environ 30 mg lors d'un accident de la vie courante (sujet « naïf » le plus souvent) à 80 - 90 mg lors d'erreurs thérapeutiques (chez le sujet traité par baclofène généralement).

Lors de l'intoxication sévère, une fréquence particulière des convulsions a été relevée lorsque le baclofène était le seul agent en cause. Dans cette circonstance, coma et convulsions sont apparus pour des doses de 200 mg et plus. En dehors de ces circonstances, lorsque le patient était déjà traité, des doses plus basses ont pu leur être associées dans 2 cas (coma avec 100 mg en présence d'une insuffisance rénale ; convulsions après une prise de 60 mg dans ces circonstances mal précisées).

Les doses reliées à l'apparition de signes neurologiques non graves s'étaient de 30 mg (sommolence) à 50 mg (confusion, délire, hallucinations) ; à ces niveaux de doses, des troubles digestifs mineurs peuvent être présents.

Du fait de la faiblesse des effectifs et de l'incertitude sur l'estimation de la dose ingérée, l'ensemble de ces évaluations justifierait d'être confirmé par une étude prospective associant des dosages plasmatiques aux évaluations des DSI et aux observations cliniques.

## 6. Références

1. Amiesen O. Le dernier verre. Denöel, Paris, Octobre 2008.
2. Graeme KA. Baclofen. *In*: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW (editors). Critical care toxicology - Diagnosis and management of the critically poisoned patient, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005:571-576.
3. Hurlbut KM. Myorelaxants. *In*: Dart RC (editor), Medical Toxicology, 3rd, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 594-601.
4. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006;18(1):77-82.
5. Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics* 1998;101(6):1045-8.
6. Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiol Clin* 2006;36(2):85-9.
7. Aisen ML, Dietz MA, Rossi P, Cedarbaum JM, Kutt H. Clinical and pharmacokinetic aspects of high dose oral baclofen therapy. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15(4):211-6.
8. Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991 Nov; 41(11):1829-31.

## 7. Annexes

### Annexe 1. Saisine



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation des Médicaments  
et des Produits Biologiques**

Service de la surveillance du risque  
et de l'information sur les médicaments

Dr Anne CASTOT

Saint-Denis, le 01 décembre 2008

Institut de Veille Sanitaire  
Département Santé Environnement  
M le Président du Comité  
de Coordination de Toxicovigilance  
12, rue du Val d'Osne  
94415 St Maurice Cedex France

**Objet: Intoxications et surdosages rapportés sous baclofène / Saisine des Centres Anti-Poison  
et de Toxicovigilance (CAPTV)**

Monsieur,

Dans le contexte des débats actuels, autour de l'utilisation du baclofène, dans la prise en charge du sevrage alcoolique, l'AFSSAPS procède à l'analyse de cette problématique et établit un recensement de l'ensemble des données scientifiques disponibles. L'objectif est d'évaluer la pertinence de conduire des études cliniques pour confirmer de l'efficacité de baclofène dans le sevrage alcoolique et de définir le rapport bénéfices/risques dans cette nouvelle situation.

Le baclofène, agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>, est un myorelaxant d'action centrale qui a obtenu une AMM (LIORESAL®) en 1975, dans les indications de contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) et d'origine vasculaire. Chez l'adulte, la posologie de baclofène est progressive, adaptée individuellement en fonction de l'efficacité et de la tolérance, et se situe généralement entre 30 et 75 mg/j. En milieu hospitalier des posologies de 100 à 120 mg/j peuvent être atteintes.

Il est donc nécessaire de pouvoir disposer d'une analyse des données des cas de surdosage aigus ou chroniques recensés par le réseau des CAPTV sur les cinq dernières années afin de pouvoir préciser la dose seuil à partir de laquelle des signes cliniques d'intoxication pourraient se manifester, tout particulièrement avec la forme comprimé. En effet, le docteur Olivier Ancelet dans son livre « le dernier verre » fait état de l'efficacité du baclofène lorsqu'il est utilisé à fortes doses (jusqu'à 270 mg/j) dans le maintien du sevrage alcoolique.

Ce dossier devrait être examiné par un groupe d'experts au courant du mois de février 2009, il apparaît donc important de pouvoir disposer de ce bilan d'ici la fin du mois de janvier.

Je vous remercie de l'attention que vous voudrez bien apporter à cette demande et vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pour le Directeur Général et par délégation,  
Le Chef de l'évaluation et de la surveillance du  
risque et de l'information sur le médicament

Mme le Dr Anne CASTOT

## Annexe 2. Périodes de contribution des systèmes d'information

### Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – 10/06/2008
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

### Base Ciguë de Lille

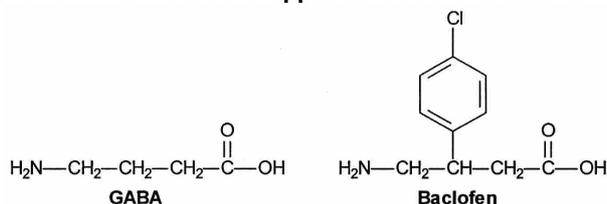
Lille	1988 – aujourd'hui
-------	--------------------

### Annexe 3. Résumé de la toxicité du baclofène [1,2]

Le baclofène (acide bêta-(4-chlorophénol)-gamma-aminobutyrique) est un agoniste spécifique du récepteur GABA<sub>B</sub>.

Cet analogue structural du GABA (schéma 1), rendu lipophile par l'addition de chlorophénol, franchit la barrière hémato-encéphalique.

Schéma 1. Formule développée du baclofène et du GABA



Selon la position présynaptique ou postsynaptique du récepteur, l'hyperpolarisation induite par le baclofène peut induire un effet excitateur ou inhibiteur. L'utilisation thérapeutique recherche l'effet inhibiteur. Cette dualité explique, aux doses mises en oeuvre lors d'un surdosage, la co-existence de signes neurologiques d'excitation et de dépression du système nerveux central (SNC).

Le baclofène est rapidement (pic atteint en 1 - 3,5 h) et bien résorbé (70 - 80%) par voie orale à dose thérapeutique, moins rapidement et incomplètement après un surdosage. Le volume de distribution est de 0,8 L/kg à dose thérapeutique, de 2,4 l/kg dans un cas de surdosage. La liaison aux protéines est de 30 - 35%. La demi-vie plasmatique d'élimination est de 3 à 4 h à dose thérapeutique, et lors de surdosages de 4,6 h [3], 8,6 h [4], voire pouvant atteindre 34 heures [1]. Le baclofène est principalement éliminé sous forme inchangée par les urines (85 - 90% de la dose ingérée). Sinon, il est désaminé / oxydé en GABA / gamma hydroxybutyrate (pic à la 4<sup>e</sup> heure).

Une élimination lente du SNC explique les évolutions prolongées alors que les concentrations sanguines sont basses [4, 5]. La faible liaison protéique, le faible volume de distribution et l'élimination rénale sous forme inchangée rendent cette molécule éligible pour le recours à l'épuration extrarénale, et des publications en revendiquent l'effet bénéfique, notamment en cas d'insuffisance rénale [6].

Des doses de 150 à 300 mg peuvent induire une intoxication sérieuse [1] ; cette intoxication peut être sévère pour des doses de 300 à 1000 mg [2] et fatale pour des doses de 1250 à 2500 mg [1].

L'intoxication est caractérisée par l'apparition d'un coma pouvant être profond, hyporéflexique, hypotonique, de convulsions, d'une dépression respiratoire et d'un retentissement cardiocirculatoire. Les signes cliniques associent :

- nausées, vomissements, hypersalivation ;
- céphalée, agitation, vertiges, encéphalopathie à coma pouvant être profond (jusqu'à évoquer une mort cérébrale), convulsions jusqu'à l'état de mal convulsif ;
- hypotonie musculaire, diminution des réflexes ostéotendineux, myoclonies, troubles de la coordination, ataxie ;
- vision trouble, nystagmus, mydriase ou myosis, pupille non réactive, abolition du réflexe cornéen, yeux de poupée ;
- augmentation / diminution de la pression artérielle, brady / tachycardie, troubles de conduction (BAV 1, allongement de l'intervalle QT), troubles du rythme ;
- dépression respiratoire, apnée ;
- hypothermie ;
- confusion, hallucination et signes de psychose sont possibles lors de la période de résolution.

Quelques particularités sont à relever :

- des auteurs proposent d'opposer 2 formes cliniques, l'une avec dépression du SNC (coma, dépression respiratoire et convulsions), survenant préférentiellement lors d'une intoxication aiguë, l'autre de psychose toxique (hallucinations, catatonie, manie) survenant lors d'une exposition chronique [7]. Il semble plutôt exister un chevauchement de ces 2 formes cliniques [1] ;
- le coma profond peut être accompagné de signes de dysfonction du tronc cérébral (abolition des réflexes du tronc : réflexe cornéen, yeux de poupée ; mydriase aréactive ; apnée), mimant la mort

cérébrale [8, 9], l'EEG pouvant revêtir un tracé paroxystique de « burst suppression » (bouffées suppressives<sup>4</sup>) [8, 11] ;

- l'EEG peut présenter un aspect d'activité paroxystique pseudo-périodique d'expression diffuse, non réactive aux stimulations nociceptives, de période courte, telle qu'elle peut être rencontrée dans les intoxications par le lithium, le bismuth et céphalosporine [12].

## Références

1. Graeme KA. Baclofen. *In*: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW (editors). *Critical care toxicology - Diagnosis and management of the critically poisoned patient*, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005:571-6.
2. Hurlbut KM. Myorelaxants. *In*: Dart RC (editor), *Medical Toxicology*, 3rd, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 594-601.
3. Anderson P, Noher H, Swahn CG. Pharmacokinetics in baclofen overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1984;22(1):11-20.
4. Gerkin R, Curry SC, Vance MV, Sankowski PW, Meinhardt RD. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Ann Emerg Med* 1986;15(7):843-6.
5. Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics* 1998;101(6):1045-8.
6. Brvar M, Vrtovec M, Kovac D, Kozelj G, Pezdir T, Bunc M. Haemodialysis clearance of baclofen. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1143-6.
7. Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS. Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(1):56-62.
8. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000;26(8):1144-6.
9. Paulson GW. Overdose of lioresal. *Neurology* 1976;26(11):1105-6.
10. Navarro V, Engrand N, Gélisse P. Place de l'EEG dans l'état de mal épileptique. *Réanimation* 2009;18(1):33-43.
11. Weissenborn K, Wilkens H, Hausmann E, Degen PH. Burst suppression EEG with baclofen overdose. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93(1):77-80.
12. Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiol Clin* 2006;36(2):85-9.

---

<sup>4</sup> Un tracé de burst suppression ou bouffées suppressives se caractérise par l'alternance de bouffées d'ondes thêta et/ou delta parfois mêlées à des ondes plus rapides et de périodes de dépression majeure de l'activité cérébrale (moins de 20  $\mu$ V) [10].

#### Annexe 4. Résumé des cas d'exposition au baclofène classés selon les circonstances, la présence ou non d'autres agents ou de symptômes.

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Effets indésirables médicamenteux</b>					
2004 / Angers / 97384	M / 20	Lioréal	80		confusion mentale, somnolence / obnubilation, acidose gazeuse, dépression respiratoire
2006 / Angers / 210609	M / 55	Lioréal	100		coma (GCS 4-8), bradycardie, somnolence / obnubilation
2005 / Lyon / 149968	F / 87	Lioréal	30		somnolence / obnubilation, hyperthermie (38°-41 °C), agitation / excitation
2005 / Marseille / 102945	F / 40	Lioréal	?		hypertonie localisée, myoclonie
2005 / Marseille / 102075	M / 57	Lioréal	20		diplopie
2006 / Nancy / 100112883	M / 77	Lioréal	60		somnolence / obnubilation, agitation / excitation
2006 / Angers / 214795	M / 30	Lioréal	30	Gutron	coma (GCS 4-8), bradycardie
2005 / Lyon / 154141	F / 50	Lioréal	?	Eparco detartrant cafeiere, Risperdal 1mg	prurit, signe neurologique ou neuromusculaire
2003 / Marseille / 47635	F / 34	Lioréal	?	Neurontin, Efferalgan, Gardenal 100mg, Di-Antalvic, Dantrium, Myolastan, Mopral 20mg	hypertension artérielle
<b>Erreurs thérapeutiques</b>					
2003 / Angers / 78275	F / 20	Lioréal	5		
2004 / Angers / 93506	M / 20	Lioréal	10		
2004 / Angers / 95864	F / 28	Lioréal	30		
2006 / Angers / 217228	F / 55	Lioréal	20		
2003 / Bordeaux / A0302195	F / 82	Lioréal	40		
2004 / Bordeaux / A0404626	F / 82	Lioréal	30		
2006 / Bordeaux / A0602934	F / 15	Lioréal	10		
2003 / Lille / 373442	F / 56	Lioréal	10		
2004 / Lille / 418426	M / 23	Lioréal	20		
2005 / Lille / 529247	M / 64	Lioréal	30		
2006 / Lille / 591062	M / 0,5	Lioréal	5		
2006 / Lille / 645063	F / 5	Lioréal	5		
2006 / Lille / 671287	M / 3	Lioréal	10		
2007 / Lille / 720608	F / 59	Lioréal	10		
2007 / Lille / 772841	M / 42	Lioréal	10		
2005 / Lyon / 165711	M / 1,2	Lioréal	7,5		
2006 / Lyon / 171803	F / 30	Lioréal	20		
2007 / Lyon / 316263	F / 50	Lioréal	20		
2003 / Lyon / 103749	F / 55	Lioréal	30		
2004 / Marseille / 75866	F / 13	Lioréal	20		
2007 / Marseille / 307903	M / 83	Lioréal	20		
2007 / Nancy / 100126886	? / 0,3	Lioréal	10		
2003 / Nancy / 49428	F / 75	Lioréal	60		
2007 / Strasbourg / 7485	M / 50	Lioréal	10		
2003 / Toulouse / 93558	M / 24	Lioréal	30		
2003 / Lille / 383765	M / 54	Baclofène	50		tachycardie sinusale, confusion mentale, mouvements anormaux, délire, hallucinations

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Erreurs thérapeutiques (suite)</b>					
2006 / Lille / 593787	F / 1,8	Liorésal	50		agitation
2005 / Marseille / 87463	M / 42	Liorésal	?		somnolence / obnubilation
2005 / Nancy / 100105123	M / 6	Liorésal	15		douleur digestive
2003 / Paris / 171338	F / 45	Liorésal	150		hypotonie
2007 / Rennes / 312253	M / 26	Liorésal	60		asthénie, douleur oculaire
2003 / Angers / 61940	M / 40	Liorésal	90	Buspar, Ethanol	
2004 / Angers / 82628	F / 4	Liorésal	10	Hydrocortisone Leurquin 100mg, Dioalgo, Speciafoldine	
2004 / Angers / 95241	M / 30	Liorésal	10	Urbanyl 10mg, Tegretol 400 LP	
2006 / Angers / 208994	M / 34	Baclofène	5	Hept-a-myl, Motilium, Speciafoldine, Di-Antalvic	
2006 / Angers / 218260	M / 31	Liorésal	10	Depakine chrono 500mg, Lexomil	
2006 / Angers / 226663	F / 27	Liorésal	15	Depakine chrono 500mg, Neurontin 400mg, Tegretol 200mg	
2006 / Angers / 231991	F / 75	Liorésal	10	Motilium, Athymil 30mg, Mopral 20mg, Topalgic LP 200mg	
2006 / Angers / 232013	M / 42	Baclofène	10	Loxapac 50mg, Dogmatil, Tegretol 400 LP	
2003 / Bordeaux / A0300243	M / 52	Liorésal	80	Dantrium, Myolastan	
2003 / Bordeaux / A0307690	F / 43	Liorésal	40	Equanil, Valium	
2006 / Bordeaux / A0603889	F / 35	Liorésal	?	Allopurinol, Tercian	
2003 / Lille / 365383	F / 24	Liorésal	10	Melleril, Valium, Tegretol 200mg	
2003 / Lille / 371303	F / 14	Liorésal	10	Depakine, Tercian	
2004 / Lille / 412851	F / 22	Liorésal	10	Depakine, Artane 5mg	
2004 / Lille / 450770	M / 33	Liorésal	15	Myolastan, Coversyl	
2004 / Lille / 462010	F / 15	Liorésal	15	Depakine, Haldol 1mg, Sabril	
2004 / Lille / 477074	M / 50	Liorésal	20	Dantrium, Euphytose, Mestinon	
2004 / Lille / 478426	F / 14	Baclofène	10	Depakine, Previscan 20mg	
2005 / Lille / 497784	M / 14	Liorésal	10	Depakine, Carbamazepine, Trimebutine	
2005 / Lille / 501251	M / 27	Liorésal	30	Trileptal 600mg, Trileptal 300mg	
2005 / Lille / 502460	M / 33	Liorésal	10	Gardenal, Depakine chrono 500mg, Alcool, Imovane, Norset	
2005 / Lille / 516303	F / 16	Baclofène	5	Micropakine, Rivotril 2mg, Zyrtec 10mg	
2005 / Lille / 520118	M / 40	Liorésal	20	Previscan, Dantrium, Xanax 0,25mg, Mopral 10mg	
2005 / Lille / 558596	M / 35	Liorésal	10	Depakine Chrono 500mg, Valium 2mg, Mopral 20mg, Dafion 500mg	
2005 / Lille / 561049	F / 89	Liorésal	5	Levothyrox, Elisor, Kardegic	
2005 / Lille / 571417	F / 29	Liorésal	10	Trimebutine EG 100mg Comprimé, Sulfarlem S25, Neoral 100mg, Di-Hydan, Topalgic LP 150mg	
2006 / Lille / 580222	M / 31	Liorésal	10	Depakine Chrono 500mg, Urbanyl 10mg, Rivotril 2mg, Lepticur 10mg, Risperidal 2mg, Tranxene 10mg	
2006 / Lille / 610936	F / 45	Liorésal	10	Neuleptil Comprimé, Ranitidine Ratiopharm 150mg Comprimé, Peristaltine, Fractal 20mg	
2006 / Lille / 634246	F / 74	Liorésal	20	Hyperium, Tegretol LP 200mg, Risperdal 1mg	
2006 / Lille / 645487	M / 50	Liorésal	5	Valium 2mg, Debridat, Dantrium	
2006 / Lille / 651159	M / 35	Baclofène	10	Temesta, Forlax	
2006 / Lille / 670594	F / 24	Liorésal	20	Depakine chrono 500mg, Tranxene 5mg	
2007 / Lille / 682717	F / 22	Baclofène Irex	20	Diazepam, Debridat	

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Erreurs thérapeutiques (suite)</b>					
2007 / Lille / 701072	F / 29	Liorésal	15	Myolastan, Daflon, Di Hydan	
2007 / Lille / 742053	F / 57	Liorésal	15	Tegretol susp. buvable, Valproate Na 200mg, Temesta 1mg	
2007 / Lille / 761117	F / 60	Liorésal	10	Plavix 75mg, Buflomedil Biogaran 300mg, Rivotril	
2007 / Lille / 761884	F / 16	Baclofène	10	Micropakine, Risperdal sol. buvable	
2003 / Lyon / 114967	M / 41	Liorésal	10	Telfast 180mg, Pyostacine, Alepsal	
2003 / Lyon / 93145	M / 40	Liorésal	10	X	
2004 / Lyon / 123030	F / 31	Liorésal	10	Di-Antalvic	
2005 / Lyon / 145679	F / 55	Liorésal	30	Neurontin, Structum, Deroxane, Neurontin 400mg	
2005 / Lyon / 152632	F / 67	Liorésal	10	Notre Vie Vitamine B, Vastarel	
2005 / Lyon / 157561	F / 47	Liorésal	10	Equanil, Depakine	
2005 / Lyon / 159015	M / 7	Liorésal	10	Lamictal 25mg, Rivotril	
2006 / Lyon / 169532	F / ?	Liorésal	10	Debridat, Neurontin 400mg	
2006 / Lyon / 170882	M / 54	Liorésal	15	Haldol, Myolastan	
2006 / Lyon / 181080	F / 50	Liorésal	5	Tiapridal, Dantrium, Tofranil 25mg, Effexor 50mg, Valium 5mg, Dipiperon, X	
2007 / Lyon / 196945	M / 24	Liorésal	10	Gardenal 10mg, Gardenal 50mg, X	
2007 / Lyon / 198688	F / 90	Liorésal	5	Athymil 60mg, Mepronizine, Daflon 500mg, Doliprane, X	
2007 / Lyon / 300654	F / ?	Liorésal	10	Tegretol	
2007 / Lyon / 304275	F / 32	Baclofène	10	Nozinan, Orap 4mg	
2007 / Lyon / 311920	M / 54	Liorésal	20	Depakine Chrono 500mg, Nurofen, Tegretol 200 LP, Inipomp, Motilium, Tardyferon 80mg	
2003 / Marseille / 31953	F / 33	Liorésal	10	Modulon 100mg, Tegretol 200 LP	
2005 / Marseille / 104464	M / 58	Liorésal	5	Depakine Chrono 500mg	
2005 / Marseille / 104464	F / 61	Liorésal	5	Diamicron, Lodoz 10mg	
2005 / Marseille / 80038	M / 52	Liorésal	50	Pariet 20mg, Laroxyl 4% gout., Prinzide, Spasmine Jolly, Ticlid, Hexaquine, Naftilux	
2005 / Marseille / 95261	F / 18	Liorésal	20	Sabril, Rivotril	
2005 / Marseille / 95261	F / 19	Liorésal	20	Mogadon, Depakine, Myolastan	
2005 / Marseille / 96421	F / 30	Liorésal	10	Lamictal 100mg, Depakine Chrono 500mg, Tegretol 400 LP	
2006 / Marseille / 300504	F / 89	Liorésal	5	Neurontin 600mg, Doliprane, Stablon, Stresam	
2006 / Marseille / 304161	M / 16,5	Liorésal	60	Rivotril sol. buvable	
2007 / Marseille / 320372	F / 78	Liorésal	20	Sulfarlem, Modopar, Topalgic LP 150mg	
2003 / Nancy / 49963	M / 24	Liorésal	10	Risperdal 1mg, Zoloft 50mg	
2003 / Nancy / 50014	F / 94	Liorésal	10	Valium 10mg, Alepsal, Dantrium	
2005 / Nancy / 100103523	F / 21	Liorésal	10	Depakine, Alepsal	
2005 / Nancy / 100113904	M / 46	Liorésal	10	Nozinan, Haldol 5mg, Noctamide, Depamide, Akineton retard, Valium 5mg	
2006 / Nancy / 100113703	F / 73	Liorésal	10	Kardegic, Neurontin 800mg, Di-Antalvic Gelule	
2006 / Nancy / 100120572	M / 62	Liorésal	20	Rivotril sol. buvable, Depakine, Dantrium	
2007 / Nancy / 100129366	F / 60	Baclofène	15	Urbanyl 5mg, Inipomp, Havlane, Tétrazepam	
2007 / Nancy / 100131585	M / 14	Liorésal	20	Clarityne, Bromazepam	
2003 / Paris / 154828	F / 69	Liorésal	30	Valium	

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène (mg)	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Erreurs thérapeutiques (suite)</b>					
2003 / Paris / 168857	F / 54	Lioréal	10	Laroxyl, Dantrium, Fonzylane, Rivotril	
2003 / Paris / 177185	F / 52	Lioréal	10	Avlocardyl 40mg	
2003 / Paris / 181358	M / 19	Lioréal	10	Debridat, Levothyrox 125µg, Trileptal 600mg	
2004 / Paris / 195310	M / 35	Lioréal	20	Effexor 37.5mg, Rivotril	
2004 / Paris / 318725	M / 9	Lioréal	15	Depakine chrono 500mg, Atarax 100mg	
2005 / Paris / 333701	F / 49	Lioréal	20	Keppra, Trileptal 600mg	
2005 / Paris / 344588	M / 8	Lioréal	25	Ditropan, Lexomil	
2006 / Paris / 370480	M / 20	Lioréal	15	Depakote 500mg	
2006 / Paris / 400418	F / 18	Lioréal	10	Driptane, Motilium 10mg	
2007 / Paris / 410661	M / 28	Lioréal	10	Lamictal 200mg, Transilane	
2007 / Paris / 418241	F / 78	Lioréal	20	Neurontin, Rivotril 2mg, Effexor 25mg, Diamicon, Zocor 20mg, Levothyrox 25 µg, Plavix 75mg	
2003 / Strasbourg / 306492	F / 83	Lioréal	20	Prozac, Equanil, Neurontin	
2006 / Strasbourg / 602408	F / 38	Lioréal	10	Di-Hydan, Equanil	
2003 / Toulouse / 86460	F / 45	Lioréal	5	Fonzylane, Hept-a-nyl, Forlax 10 g poudre pour sol. buvable, Esberiven Fort, Stablon	
2006 / Toulouse / 307345	M / 14	Lioréal	20	Di-Hydan	
2007 / Toulouse / 315205	M / 40	Lioréal	20	Cytotec, Quitaxon 5mg	
2003 / Angers / 73815	F / 85	Lioréal	10	Levothyrox 75µg, Xanax	convulsions
2004 / Angers / 82438	F / 56	Lioréal	10	Rivotril, Fluoxetine, Depakine, Ditropan, Mopral 20mg, Laroxyl 25mg,	somnolence / obnubilation
2006 / Angers / 210856	F / 83	Lioréal	20	Depakine chrono 500mg, Topalgic LP 200mg, Stablon, Plavix 75mg	somnolence / obnubilation
2005 / Bordeaux / A0502655	F / 40	Lioréal	5	Ditropan, X	somnolence vomissement
2003 / Lille / 351668	F / 29	Lioréal	10	Catapressan, Motilium, Rivotril 2mg	hypotension artérielle
2005 / Lille / 563023	F / 27	Lioréal	5	Neuleptil sol. buvable 4%, Gardenal 50mg	diarrhées
2006 / Lille / 598359	F / 18	Lioréal	40	Diantalvic, Tegretol 200mg Comprimé, Lamictal 50mg	somnolence, vomissements
2007 / Lille / 724369	M / 0,58	Lioréal	2	Laroxyl, Rivotril 2.5mg/mL sol. buvable, Loxen LP 50mg, Depakine	engorgement
2003 / Marseille / 40447	M / 37	Lioréal	100	Rivotril sol. buvable	nausées, somnolence / obnubilation
2003 / Marseille / 32560	M / 45	Lioréal	10	Temesta 2.5mg, Tegretol 200 LP, Phosphoneuros, Haldol 1mg, Myolastan, Art 50	somnolence / obnubilation
2004 / Marseille / 70698	F / 65	Lioréal	20	Plante Atenolol 100mg MSD	troubles du sommeil
2005 / Marseille / 100629	M / 82	Lioréal	20	Neurontin	somnolence / obnubilation
2005 / Marseille / 100605	M / 84	Lioréal	20	Neurontin	somnolence / obnubilation
2006 / Nancy / 100112701	M / 40	Lioréal	10	Resplene. Inipomp	vertiges
2004 / Paris / 198935	F / 30	Lioréal	5	Rivotril, Dantrium	somnolence / obnubilation
2005 / Paris / 325372	F / 40	Lioréal	20	Loxapac. Valium	somnolence / obnubilation
2007 / Paris / 428505	M / 14	Lioréal	10	Urbanyl 5mg	ebriété
<b>Accident de la vie courante</b>					
2004 / Angers / 94364	M / 1,5	Lioréal	10		
2005 / Angers / 103073	M / 2,1	Lioréal	5		
2006 / Angers / 218222	M / 2	Lioréal	30		

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Accident de la vie courante (suite)</b>					
2006 / Angers / 222603	M / 3	Lioréal	10		
2006 / Angers / 227137	M / 3	Lioréal	10		
2006 / Angers / 228557	F / 2	Baclofène	10		
2003 / Bordeaux / A0307035	F / 2	Baclofène Irex	10		
2003 / Lille / 343239	F / 2	Lioréal	10		
2003 / Lille / 362152	F / 2,5	Lioréal	?		
2003 / Lille / 363911	M / 2,5	Lioréal	?		
2004 / Lille / 410736	M / 1,3	Lioréal	10		
2004 / Lille / 480538	F / 2,7	Lioréal	10		
2005 / Lille / 503319	M / 1,7	Lioréal	10		
2005 / Lille / 518841	M / 2	Lioréal	10		
2006 / Lille / 628560	F / 6	Lioréal	10		
2006 / Lille / 644677	M / 3	Lioréal	20		
2006 / Lille / 671321	F / 3	Lioréal	10		
2007 / Lille / 711692	F / 2	Baclofène Irex	3		
2005 / Lyon / 154339	M / 3	Lioréal	10		
2003 / Marseille / 38518	F / 93	Lioréal	20		
2003 / Nancy / 44813	F / 1,5	Lioréal	10		
2004 / Nancy / 55608	M / 4	Lioréal	20		
2003 / Paris / 164272	M / 2	Lioréal	10		
2003 / Paris / 170335	F / 3	Lioréal	30		
2003 / Paris / 177492	F / 3	Lioréal	10		
2005 / Paris / 337467	M / 28	Lioréal	10		
2005 / Paris / 347129	M / 12	Lioréal	10		
2007 / Paris / 407043	M / 2	Lioréal	?		
2007 / Paris / 412577	M / 2	Lioréal	10		
2007 / Paris / 426941	M / 8	Lioréal	?		
2007 / Strasbourg / 3562	F / 2	Lioréal	20		
2006 / Lille / 678257	M / 3	Lioréal	50		
2007 / Lille / 711246	F / 2,5	Lioréal	10		
2005 / Angers / 206245	F / 25	Lioréal	20	Depakine chrono 500mg, Lexomil	
2006 / Angers / 213953	F / 1,8	Lioréal	5	Danitrium	
2007 / Angers / 248133	F / ?	Lioréal	?	Tegretol 200 LP	
2006 / Bordeaux / A0601096	M / 1,9	Lioréal	10	Quiétiline	
2005 / Lille / 509632	M / 1,5	Lioréal	5	Rivotril 2,5mg/mL sol. buvable	
2007 / Lille / 758861	M / 2,25	Lioréal	30	Mercilon, Effexor LP 75mg, Xanax 0.50mg, Vitamine	
2006 / Lyon / 178380	M / ?	Lioréal	10	Debridat, Tamik, Tegretol 200mg, Depakine, Gardenal 50mg	
2007 / Marseille / 316763	F / 1,9	Lioréal	?	Ikorel 10mg	
2004 / Paris / 203059	F / 13	Lioréal	20	Depakine Chrono 500mg, Depakine, Danitrium	

somnolence, mydriase, hypotonie  
nausées, vomissements

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Accident de la vie courante (suite)</b>					
2005 / Paris / 327433	F / 53	Lioréal	5	Lamictal 100mg, Keppra, Urbanyl 5mg, Debridat, Lioresal, Driptane, Mopral 20mg,	
2005 / Paris / 341510	F / 24	Lioréal	30	Urbanyl	
2005 / Paris / 342749	F / 2,5	Lioréal	5	Neurontin 300mg	
2006 / Paris / 366858	F / 44	Lioréal	5	Xanax 0,25mg	
2003 / Strasbourg / 301296	M / 3	Lioréal	10	Tahor, Imurel, Di-Antalvic	
2004 / Angers / 87802	F / 2	Lioréal	10	Rivotril, Depakine, Xanax	trouble de l'équilibre / ataxie
2004 / Lille / 411210	F / 1,2	Lioréal	?	Modamide, Deroxat 20mg, Ibuprofène Gnr 400mg, Zocor, Mopral	somnolence, vomissements, hypotonie
2004 / Lyon / 132117	M / 1,5	Lioréal	10	Ditropan, X	ébrété
2006 / Lyon / 178999	F / 3	Lioréal	10	Rivotril	trouble de l'équilibre / ataxie, troubles du sommeil, vomissements
2004 / Marseille / 65244	F / 1,5	Lioréal	20	Anafranil 75, Oxcarbazepine	somnolence / obnubilation, ébrété
2005 / Paris / 364173	F / 52	Lioréal	20	Rivotril sol. buvable, Buspar	hypotonie
2004 / Strasbourg / 404340	M / 1,5	Lioréal	10	Tetrazepam	ataxie
<b>Tentative de suicide</b>					
2007 / Paris / 421160	M / 22	Lioréal	?		
2006 / Toulouse / 305755	M / 15	Lioréal	100		
2003 / Angers / 65433	M / 50	Lioréal	60		somnolence / obnubilation
2005 / Angers / 104474	F / 15	Lioréal	100		hypotonie, somnolence / obnubilation
2006 / Angers / 215723	M / 19	Lioréal	150		vomissements
2006 / Angers / 224653	F / 26	Baclofène	200		vomissements, somnolence / obnubilation
2007 / Angers / 241555	M / 12	Baclofène	300		bradycardie, coma (GCS 4-8), myosis, mydriase, hyperthermie (38 °C)
2005 / Bordeaux / H050022	F / 74	Lioréal	300		somnolence, vomissements, insuffisance respiratoire
2006 / Bordeaux / H060430 /	M / 35	Baclofène	200		coma stade 2, convulsions, agitation
2004 / Lille / 409181	F / 14	Lioréal	480		somnolence, vomissements, agitation, troubles du rythme respiratoire, mydriase,
2004 / Lille / 481165	F / 16	Baclofène	40		hypotonie, hypersialorrhée, bradycardie sinusale, hypothermie
2004 / Lille / 450774	F / 23	Baclofène	60		nausées, vomissements, diarrhées, hypersialorrhée
2004 / Lille / 435174	F / 13	Lioréal	?		nausées
2003 / Lyon / 101268	F / 18	Lioréal	200		somnolence, vomissements
2003 / Lyon / 102105	M / 45	Lioréal	500		vomissements, somnolence / obnubilation, agitation / excitation
2004 / Lyon / 121834	F / 30	Lioréal	220		somnolence / obnubilation, coma, mydriase, convulsions
2007 / Marseille / 316320	F / 16	Lioréal	400		désorientation temporo-spatiale, confusion mentale, coma (GCS 9-11), somnolence / obnubilation, mouvements anormaux
2007 / Nancy / 100131582	M / 46	Lioréal	500		vomissements, somnolence / obnubilation
2005 / Paris / 318960	M / 34	Lioréal	300		convulsions, agitation / excitation
2006 / Paris / 397526	F / 50	Lioréal	?		bradycardie, coma, mydriase
2007 / Paris / 416919	M / 49	Lioréal	500		coma (GCS 4-8), convulsions / crises cloniques
					bradycardie, diarrhée, hypotonie, myosis, hypotension artérielle <80mmHg,
					trouble de conscience non précisé, agitation / excitation

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Tentative de suicide (suite)</b>					
2007 / Angers / 255024	F / 58	Liorésal	100	Rivotril sol. buvable	
2007 / Lyon / 303638	M / 28	Liorésal	100	Rivotril 2mg, Rivotril 2mg	
2004 / Marseille / 65182	F / 15	Liorésal	100	Lyso 6	
2005 / Marseille / 83475	M / 36	Liorésal	200	Lexomil, Di-Hydan	
2007 / Marseille / 308852	F / 17	Baclofène Irex	40	Ibuprofène Nicholas 200mg, Nocvalene, Debridat, Doliprane 1g, Extranase, Tétrazepam, Antadys, Athymil 10mg	
2007 / Marseille / 311702	F / 50	Liorésal	100	Neurontin	
2003 / Paris / 162451	M / ?	Liorésal	250	Efferalgan, Urbanyl 10mg, Tegretol 200mg	
2007 / Paris / 419329	M / 25	Liorésal	?	Neurontin, Tegretol 200 LP, Stablon	
2007 / Rennes / 311678	M / 43	Baclofène Irex	1200	Verapamil ?	décès
2003 / Toulouse / 83869	F / 47	Liorésal	?	Neurontin, Mepronizine	
2003 / Toulouse / 87846	F / 66	Liorésal	?	Seropram, Hept-a-myl, Zeclar 250mg	
2003 / Angers / 72634	F / 62	Liorésal	200	Di-Hydan, Xanax 0,5mg	coma (GCS 4-8), myosis
2003 / Angers / 73347	M / 16	Liorésal	500	Noctamide	coma, myosis, hypotension artérielle
2003 / Angers / 73908	F / 58	Liorésal	200	Seresta, Deroxat 20mg	confusion mentale
2005 / Angers / 200907	M / 47	Liorésal	500	Atarax 100mg, Lepticur, Elisor, Ethanol	coma (GCS 4-8), syndrome de sevrage, rhabdomyolyse, agitation / excitation
2006 / Angers / 222536	F / 33	Liorésal	500	Ditropan	coma (GCS 4-8), mydriase, tachycardie
2007 / Angers / 241267	M / 49	Liorésal	350	Rivotril 2mg, Lasilix	hypothermie <=35°C, cutané : autre signe, coma (GCS 9-14), sommolence / obnubilation, agitation / excitation
2004 / Bordeaux / H040872	F / 20	Liorésal	100	Dantrium, Imovane	coma stade 1, céphalée
2005 / Bordeaux / H050786	F / 21	Liorésal	?	Rivotril, Atarax, Xanax 0,25mg	insuffisance respiratoire, troubles métaboliques
2005 / Bordeaux / H050807	F / 46	Liorésal	?	Tranxene, Atarax 100mg	sommolence
2007 / Bordeaux / A0702580	F / 15	Liorésal	200	Lexomil, Aricept 10mg	sommolence
2007 / Bordeaux / H070010 /	M / 36	Liorésal	500	alcool	agitation, céphalées, pauses respiratoires, arythmie cardiaque (AC/FA)
2007 / Bordeaux / H070685 /	M / 36	Baclofène	450	alcool	sommolence, confusion, agitation, tremblements
2007 / Bordeaux / H070996 /	M / 36	Liorésal	1000	alcool (alcoolémie = 2,96g/L)	sommolence, acidose métabolique
2003 / Lille / 367516	F / 40	Liorésal	200	Atepadene	coma stade 2
2003 / Lille / 403101	F / 15	Liorésal	200	Dafalgan, Topalgic LP 100mg	vomissements, myosis, troubles de la conscience, hypothermie, sommolence
2004 / Lille / 437026	F / 61	Baclofène Irex	300	Zolof 50mg	sommolence
2006 / Lille / 596062	F / 38	Liorésal	1000	alcool	vomissements, hypertension artérielle, coma(GCS 3)
2007 / Lille / 699935	F / 16	Liorésal	100	Rivotril 2mg	coma stade 2 (GCS 13)
2007 / Lille / 734598	F / 44	Liorésal	350	Tegretol 200mg, Risperdal, Lexomil	coma neuro végétatif
2007 / Lille / 770019	M / 17	Liorésal	500	Rivotril 2,5mg/mL sol. buvable, Spasfon	sommolence, trouble du rythme respiratoire, agitation
2003 / Lyon / 95541	F / 41	Liorésal	390	Imovane 7,5mg	coma (GCS 4-8), sommolence / obnubilation
2004 / Lyon / 140347	F / 16	Liorésal	100	X	hypotonie
2005 / Lyon / 146728	F / 39	Liorésal	200	Laroxyl	coma (GCS 4-8), hypotension artérielle <80mmHg, hypotonie, tachycardie
2005 / Lyon / 154518	M / 50	Liorésal	100	Equanil 400mg	sommolence / obnubilation
2007 / Lyon / 301031	F / 40	Liorésal	100	Benzodiazepines, Athymil	vomissements, coma (GCS 9-14), tachycardie

année / CAPTV / num. dos.	sexe / âge (ans)	baclofène	DSI (mg)	agents associés	symptômes
<b>Tentative de suicide (suite)</b>					
2007 / Lyon / 313568	F / 53	Lioréal	300	Stablon	somnolence / obnubilation, tremblements des extrémités
2007 / Lyon / 315462	F / 13	Lioréal	100	Doliprane	somnolence / obnubilation, vertiges
2003 / Marseille / 46291	F / 21	Lioréal	400	Temgesic, Xanax, Deroxat 20mg	hypotonie, somnolence / obnubilation, convulsions / crises cloniques
2004 / Marseille / 67563	F / 26	Lioréal	?	Driptane	douleur digestive
2005 / Marseille / 81919	M / 25	Lioréal	130	Stilnox 10mg, Di-Antalvic, Athymil, X	somnolence / obnubilation, vertiges
2005 / Marseille / 83747	M / 47	Lioréal	150	Havlane, Topiramate	diabète insipide
2006 / Marseille / 109636	M / 34	Lioréal	70	Inexium, Apurone, Deroxat 20mg, Motilium, Mepronizine, Spaston, Escitalopram, Temesta,	somnolence / obnubilation
2006 / Marseille / 303644	M / 50	Lioréal	200	Tegretol 200 LP, Gardenal 50mg	myosis, somnolence / obnubilation
2007 / Marseille / 314573	M / 43	Baclofène	300	Stilnox 10mg, Tegretol 200 LP, Oxcarbazepine, Valium 10mg, Lasilix	somnolence / obnubilation; hallucinations, syndrome extra-pyramidal / syndrome parkinsonien
2007 / Marseille / 324463	F / 65	Lioréal	100	Gyndelta	coma (GCS 9-14)
2004 / Paris / 197074	F / 15	Lioréal	30	Rivotril	secheresse des muqueuses, confusion mentale, mydriase, tachycardie
2004 / Paris / 308971	M / 42	Lioréal	?	Naramig 2.5mg pellicule, Tegretol 200 LP	coma, hypertension artérielle, mydriase, tachycardie
2005 / Paris / 338212	F / 49	Lioréal	?	Zolofit 50mg Gélule, Nozinan, Praxinor, Lexomil, Dantrium	coma (GCS 4-8) hypothermie (<=35 °C), hypotension artérielle
2005 / Paris / 358335	F / 30	Lioréal	100	Tercian 100mg	hypertonie généralisée, coma, myosis, convulsions / crises cloniques
2006 / Paris / 394491	M / 45	Baclofène	400	Stilnox 10mg, Ixal, bierre	somnolence / obnubilation
2007 / Rennes / 309676	F / 51	Lioréal	?	Actiskenan 10mg, Skenan LP	bradycardie, coma
2004 / Strasbourg / .	M / 22	Lioréal	90	Equanil, Di-Antalvic	tremblements
2004 / Strasbourg / .	M / 22	Lioréal	150	Valium	somnolence, nystagmus
2004 / Strasbourg / .	M / 22	Lioréal	100	Equanil, Atarax, cannabis	somnolence
2004 / Strasbourg / 403052	F / 32	Baclofène	?	Ditropan, Temesta	coma (GCS 9), mydriase
2004 / Strasbourg / 403956	F / 32	Lioréal	120	Mepronizine, Antegren	coma (GCS 7)
2004 / Strasbourg / 405131	M / 22	Lioréal	140	Hexaquime, Valium, Methadone	convulsions, somnolence, agitation, confusion, hallucinations
2004 / Strasbourg / 405282	M / 40	Lioréal	480	Avonex, Mestion, Tegretol, alcool	coma vigili, mydriase, vomissement, diarrhée
2004 / Strasbourg / D9042	M / 40	Lioréal	500	alcool, Coversyl	coma (GCS 1), mydriase, confusion, hypotonie, ROT diminués, vomissements, diarrhées
2005 / Strasbourg / .	F / 53	Lioréal	?	Xanax, Artane sol. buvable 4%, Comtan	hypotension
2005 / Strasbourg / 502880	F / 15	Lioréal	500	Oxybutinine, Valium	coma (GCS 6), pauses respiratoire, bradycardie, hypersalivation
2005 / Strasbourg / 543353	M / 39	Lioréal	?	Seloken, Rivotril 2.5mg/ml sol. buvable, Alcool	somnolence, troubles de la conscience
<b>Autres circonstances</b>					
2007 / Toulouse / 326610	M / 66	Lioréal	20		
2005 / Lyon / 168103	F / 60	Lioréal	?		vomissements, somnolence
2004 / Marseille / 59712	M / 40	Lioréal	60		convulsions, agitation / excitation, somnolence / obnubilation
2007 / Paris / 409236	F / 16	Lioréal	40		somnolence / obnubilation, vertiges
2004 / Marseille / 72931	F / 8	Lioréal	10	Depakine, Prozac	
2004 / Paris / 319081	F / 4	Lioréal	10	Sabril, Methadone Bouchara	
2004 / Angers / 69678	M / 57	Lioréal	?	Floxyfral	coma (GCS 4-8) hypothermie <= 35°C
2006 / Lyon / 182908	F / 33	Lioréal	60	Lexomil	somnolence / obnubilation
2005 / Marseille / 100254	F / ?	Lioréal	50	Topalgic LP 100mg	diarrhée, nausées, douleur sous épigastrique