

ANNÉE 2016

N° 056

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES⁽¹⁾

Soutenu devant le jury interrégional

Le 18 novembre 2016

Par Marion BRUNET ⁽¹⁾ et Maxime LEGER ⁽²⁾

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE ⁽¹⁾ ET DOCTEUR EN MEDECINE (qualification en Anesthésie- Réanimation) ⁽²⁾

**Intoxications volontaires au baclofène :
présentation clinique et stratégie thérapeutique**

**Etude multicentrique rétrospective au Centre
antipoison Grand Ouest**

Président:	Monsieur le Professeur Alain Pineau
Directeur:	Monsieur le Docteur David Boels
Co-directeur:	Moniseur le Professeur Nicolas Lerolle
Membres:	Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce
	Monsieur le Professeur Pierre Asfar
	Monsieur le Docteur Gaël Le Roux

REMERCIEMENTS

Remerciements de Marion Brunet :

Au Dr David Boels pour m'avoir confié ce projet avec Maxime. Merci pour tes encouragements et ton encadrement tout au long de cette dernière année passée au centre antipoison. Merci de m'avoir fait partager ton expérience, ce qui a participé à me faire aimer cette discipline.

Au Pr Alain Pineau, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en pharmaco-toxicologie au CHU de Nantes. Merci de l'honneur que vous me faites d'accepter de présider ce jury de thèse. Recevez ici l'assurance de toute ma gratitude.

Au Pr Nicolas Lerolle, de m'avoir encadré également dans ce travail, pour les critiques pertinentes qui ont pu faire progresser ce travail.

Au Dr Gaël Le Roux, d'avoir accepté de faire parti de mon jury, pour ton investissement dans l'élaboration et l'écriture de ce mémoire, pour ton enseignement, pour le plaisir de travailler avec toi et pour les bons moments passés en dehors du CAP.

Au Pr Pierre Asfar et au Pr Frédéric Lagarce. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance pour votre présence dans ce jury. C'est pour moi un honneur et un privilège de vous compter parmi ces membres.

A Pierre André Billat de l'université d'Angers, pour ton investissement et l'aide incontestable que tu m'as apportée.

A toute l'équipe du centre antipoison d'Angers avec qui j'ai partagé cette dernière année d'internat dans la bonne humeur. Pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées chacun.

Merci Maxime d'avoir collaboré avec moi sur ce projet, pour ton investissement et ta motivation. Pour avoir été le moteur de ce binôme. Je te souhaite une bonne continuation.

Merci à tous mes cointernes Nantais et Angevins avec qui l'internat a été un bonheur partagé.

A ma famille, qui m'a très probablement donné le goût de la pharmacie.

Et enfin, à toi Clément, pour ton soutien sans faille, tes encouragements et tes conseils. Merci pour tous ces merveilleux moments passés avec toi.

REMERCIEMENTS

Remerciements de Maxime Léger :

A Monsieur le **Professeur Pierre Asfar**, qui me fait l'honneur de présider ce jury, de juger notre travail, et pour tous les enseignements que vous m'avez délivrés lors de mon passage en réanimation médicale. Votre rigueur et vos qualités professionnelles sont des signes d'exemplarité à mes yeux.

A Monsieur le **Professeur Nicolas Lerolle**, qui me fait l'honneur d'avoir accepté le rôle de directeur, pour m'avoir aiguillé dans la réalisation de ce travail, et pour les multiples corrections effectuées. Je vous remercie chaleureusement de votre implication dans ce projet, et de la confiance que vous m'avez concédée. Vous êtes pour moi un modèle à suivre tant sur le plan professionnel, humain, que pédagogique.

Aux Messieurs les **Docteur David Boels** et **Gaël Le Roux**, qui me font l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je vous exprime ici toute ma gratitude pour votre précieuse expertise et votre investissement dans ce projet.

Aux Messieurs les **Professeurs Frédéric Lagarce** et **Alain Pineau**. Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse et je vous en remercie.

Je remercie l'ensemble des médecins anesthésiste-réanimateur du département, pour la formation prodiguée et pour vos conseils avisés. Je remercie les Professeurs Lasocki et Beydon pour leur soutien et leur engagement quotidien. Et, je remercie notamment ceux que j'ai le plus côtoyés au travers de mes stages, pour leur esprit de confraternité : Thomas R et Thomas G, Alexis, Carole, Amélie, Noémie, Cyril, Tommy, Naren, Mathieu, Audrey, Damien, Guillaume et Soizig.

Merci à ma co-thésarde, Marion, pour son investissement et son aide dans ce travail. Je te souhaite plein de réussite dans tes futurs projets.

Je remercie ma famille, avec une pensée pour mes grands-parents qui restent proches dans mon cœur ; une autre pensée pour ma sœur ; et un remerciement particulier pour ma mère et mon père, qui ont en grande partie fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour tout.

Je remercie la famille Verhaeghe pour leur accueil, et la bonne humeur qu'ils propagent.

Merci aux plus vieux copains d'école, de collègue et de lycée qui sont toujours là, malgré les années. Mention spéciale pour Emeline, Hélène et Mathieu.

Merci aux potes de fac Caennaise, avec lesquels j'ai passé des années inoubliables et intenses. J'espère encore partager plein d'aventures avec vous : Rayou (my love), Toub, Brubru, Mathou, Marine Tite Hub et le reste du petit groupe.

Merci à la colloc des « 4 fantastiques » : Jerem, Marie pour son éternelle indécision et Quentin car « No pain, No gain ».

Merci au groupe de l'internat de Cholet, leurs pièces rapportées, et toute la mafia Rouennaise. Le bon vivre en Anjou, c'est vous.

Merci à mes co-internes d'Anesth qui sont toujours là pour les verres du lundi, et notamment mes derniers co-internes de stage : PM, Chachou, Pierrot, Marina, Ben, Fabien et Popo.

A Caroline, mon amour, avec qui chaque jour est un nouveau ravissement, Merci.

Liste des abréviations

[illegible]

PLAN

INTRODUCTION	3
ARTICLE 1	9
Abstract	9
1. Introduction.....	10
2. Materials & methods	11
1. Data analyzed	11
2. Control group	12
3. Statistical analyses:	13
3. Results.....	13
4. Discussion.....	17
ARTICLE 2	21
1. Abstract	21
2. Introduction.....	22
3. Materials and methods	23
1. Bibliographic search strategy	23
2. Case series	23
4. Results.....	25
5. Discussion.....	31
6. Conclusion	33
DISCUSSION	35
CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE	40
LISTE DES FIGURES.....	46
LISTE DES TABLEAUX	47
TABLE DES MATIERES.....	48
ANNEXES.....	I

**Baclofen self-poisoning in the era of changing indication:
a retrospective multicentric study from a poison center.**

Maxime Léger (1); Marion Brunet (2); Gaël Le Roux (2); David Boels (2); Nicolas Lerolle (1)

(1) Department of Medical Intensive Care and Hyperbaric Medicine, University Hospital, Angers, France

(2) « Grand Ouest » Poison Control Center, University Hospital, Angers, France

**Baclofen self-poisoning: is extrarenal epuration efficient
in patient without kidney dysfunction?**

**Marion Brunet (1); Maxime Léger (2); Pierre-André Billat (3);
Nicolas Lerolle (2); David Boels (1); Gaël Le Roux (1);**

(1) « Grand Ouest » Poison Control Center, University Hospital, Angers, France

(2) Department of Medical Intensive Care and Hyperbaric Medicine, University Hospital, Angers, France

(3) Unité Micro et Nanomédecines biomimétiques, Angers University, Angers, France

Répartition du travail

LEGER Maxime :

Revue de la littérature/bibliographie, recueil de données, focalisation sur le retentissement clinico-biologique des intoxications et sur les ressources engagées.

Réalisation de la partie statistique concernant cet axe, avec utilisation du site <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>, et mise en page des tableaux.

Ecriture et finalisation du projet en vue de la soumission d'un article concernant l'aspect épidémiologique des intoxications au baclofène, et la morbi-mortalité associé.

Présentation e-poster prévue en janvier 2016 pour le congrès SRLF.

BRUNET Marion :

Revue de la littérature/bibliographie, recueil de données. Travail sur l'aspect pharmacocinétique et sur l'utilité de l'hémodialyse dans la prise en charge des intoxications au baclofène. Ecriture et finalisation du projet en vue de la soumission d'un article.

INTRODUCTION

Le baclofène est une molécule synthétisée depuis 1962 et utilisée initialement comme traitement anti-spastique de la sclérose en plaques, des affections médullaires ou d'affections d'origine centrale [1]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en France en 1974. Cette molécule est utilisée dans cette indication, par voie intrathécale ou orale, à des doses allant communément de 30 à 120 mg par jour.

A partir des années 1990, cette molécule a été étudiée dans le champ des addictions, principalement à la cocaïne [2], et dans celui du sevrage alcoolique, sur le modèle animal [3]. Son efficacité semble surtout intervenir contre le phénomène de « craving », l'envie irrésistible de boire, qui est une cause fréquente de rechute et d'échec de l'abstinence [4].

En 2005, le Dr Ameisen, un cardiologue français exerçant à New York et souffrant d'addiction à l'alcool, publie un article sur sa propre expérience d'automédication par le baclofène à des doses *per os* allant de 30 mg jusqu'à 270 mg pour une disparition du phénomène de craving pendant 9 mois [5]. Il fait ensuite connaître le baclofène auprès d'un large public en 2008 avec la publication de son ouvrage autobiographique *le dernier verre* [6]. Les patients réclament auprès de leur médecin ce remède, nouvellement médiatisé dans cette indication. L'utilisation du baclofène suscite nombreuses interrogations, débats et polémiques au sein de la communauté médicale. Concernant son efficacité, plusieurs essais montrent des résultats contradictoires : Addolorato en 2007 montre une abstinence pour 71% des patients sous baclofène contre 29% pour le groupe placebo (n=84) [7] alors qu'en 2010, Garbutt ne montre pas de différence significative de la durée d'abstinence entre les 2 groupes baclofène/placebo [8]. Une revue Cochrane récente a tenté d'évaluer l'efficacité de l'utilisation du baclofène dans le cadre des syndromes de sevrage éthylique. Elle a

compilé les résultats de l'ensemble des études cliniques randomisées contrôlées évaluant l'efficacité du baclofène comparé à un autre traitement médicamenteux ou à un placebo. Celle-ci conclue à un manque de preuves pour recommander l'utilisation du baclofène dans le contexte d'aide au sevrage éthylique [9]. Il n'a été publié et retenu, dans cette revue, que deux études (recueil jusqu'en janvier 2015), regroupant 81 participants [10,11]. La place du baclofène comme traitement pour réduire la consommation quotidienne d'alcool reste finalement toujours controversée.

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) autorise en 2012 les essais cliniques contrôlés « Bacloville » en ville puis « Alpadir » en milieu hospitalier. Les résultats ont été présentés lors du congrès international ISBRA-ESBRA à Berlin le 03 septembre 2016. Incluant 158 patients sous baclofène (posologie quotidienne maximale de 180 mg/j) et 162 patients sous placebo, l'étude Alpadir met en valeur une diminution de la consommation journalière d'alcool de 9,5 à 4 verres pour les patients sous baclofène contre 5 verres pour ceux sous placebo, sans significativité. De même, il n'y aurait pas de différence significative pour le maintien de l'abstinence (11,9% vs 10,5%) [12]. L'étude la plus attendue, Bacloville, montre des résultats encourageants avec 56,8% des patients sous baclofène (posologie quotidienne maximale de 300 mg/j) devenus abstinents ou ayant une consommation à faible risque, contre 36,5% pour les patients sous placebo. Les résultats concernant la tolérance n'ont à ce jour pas été communiqués [13]. Un essai sur environ 800 patients volontaires a été lancé début 2016 par le CHU de Lille pour étudier les effets secondaires du baclofène.

En mars 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) finit par mettre en place une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour encadrer la demande croissante de prescription de baclofène. Les

posologies peuvent dans ce cas aller jusqu'à 300 mg par jour, mais les prescriptions sont soumises à la consultation régulière d'un médecin addictologue, voire d'un psychiatre [14]. En juillet 2015, on dénombrait environ 6000 patients inclus dans la RTU.

Le baclofène devrait bénéficier d'une extension de son AMM ; le laboratoire Ethypharm vise la commercialisation de sa spécialité au cours de l'année 2017.

Le baclofène est un analogue structural du GABA (acide gamma aminobutyrique), qui ralentit la transmission des réflexes mono- et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA(B) de la moelle épinière [15].

L'activation des récepteurs GABA(B) induirait une inhibition des neurones dopaminergiques réduisant ainsi la libération alcool-induite, dans le striatum, de dopamine, neurotransmetteur de l'apprentissage plus que du plaisir [16]. D'autre part, l'activation par la voie GABA-médiée contrebalancerait la fonction excitatrice de la voie glutamate/NMDA-médiée, exacerbée dans les syndromes de sevrage [17].

Du fait de son mécanisme d'action, le baclofène est un puissant dépresseur du système nerveux central responsable d'effets indésirables et pour lequel une tolérance s'installe rapidement. Une augmentation progressive des doses permet de limiter les effets secondaires centraux [18].

En 1976, un premier cas d'intoxication avec 900 mg de baclofène, nécessitant plus de 72 heures de soins intensifs, est publié [19]. Depuis, le profil toxicologique du baclofène a été décrit et étayé [20]. On retrouve initialement une agitation, des hallucinations, délires, une désorientation temporo-spatiale. Survient ensuite une dépression du système nerveux central allant jusqu'au coma, caractérisé par un tracé

de « *burst suppression* » à l'électroencéphalogramme [21]. Cette dépression centrale est associée à une dépression respiratoire, une hypotonie, une hyporéflexie, des myoclonies, des convulsions. Sur le plan cardiovasculaire, on peut observer une hypo- ou une hypertension, une bradycardie ou une tachycardie sinusale, des troubles du rythme et des troubles jonctionnels pouvant conduire à un arrêt cardiaque. Coma, délire et convulsions seraient surtout observés pour des doses supérieures à 200 mg [22].

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Lors d'une administration orale de doses uniques de 10 à 30 mg de baclofène, les pics plasmatiques sont observés au bout de 30 min à 1h30. La concentration plasmatique thérapeutique se situe entre 0,08 et 0,4 mg/L. Dans le liquide céphalo-rachidien, la substance active atteint des concentrations qui demeurent 8,5 fois plus faibles que dans le plasma. La demi-vie plasmatique du baclofène est estimée entre 3,5 h et 6,8 h [23]. Le baclofène a un faible volume de distribution (V_d), égal à 0,7 L/kg, un faible taux de liaison aux protéines sériques (environ 30 %) et une élimination essentiellement rénale (à 75% sous forme inchangée) [24]. Ses propriétés pharmacologiques et physicochimiques (molécule hydrosoluble, modérément lipophile et de petit poids moléculaire : 213,7 g/mol) en font une molécule dialysable.

La prise en charge est symptomatique et réanimatoire dans les cas les plus sévères. Pour limiter l'absorption du toxique, le charbon activé est indiqué en cas de prise en charge précoce sans troubles de conscience. Chez les patients insuffisants rénaux, l'hémodialyse peut être proposée en cas de tableau sévère d'intoxication. En effet, on observe des demi-vies d'élimination plus longues que chez les patients avec une fonction rénale normale alors que les concentrations maximales ne sont pas

significativement différentes [25]. Les intoxications seraient potentiellement plus longues et sévères. Plusieurs cas rapportés ont montré des réductions des demi-vies d'élimination (12,6 h à 3,7 h [26] ou encore 15,5 h à 2,06 h [27]) associées à une amélioration rapide de la présentation clinique. Le recours à une hémofiltration veineuse continue dans ce type d'intoxication, chez des patients avec des fonctions rénales préservées a été rapportée dans quelques cas cliniques, sans démontrer de supériorité par rapport à l'hémodialyse, ni de bénéfice clinique [28-30]. La prise en charge par la réalisation d'une épuration extra-rénale chez les patients avec une fonction rénale conservée reste controversée [31].

En 2012, l'ANSM a sollicité le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) afin de mesurer l'impact de la sortie du livre *Le dernier verre* sur les cas notifiés aux centres antipoison (CAPTV).

Cette étude a montré, particulièrement entre 2009 et 2010, une augmentation du volume des ventes de baclofène, du nombre de patients traités par baclofène et des cas notifiés aux CAPTV (même après ajustement sur les ventes et nombre de patients) [32]. Ces résultats suggèrent un impact particulier du baclofène sur cette population. Le baclofène est devenu plus accessible à une population de patients en sevrage alcoolique, plus volontiers à risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire. Roy rapporte qu'environ 40% des patients alcooliques chroniques suivis dans sa cohorte ont effectué une tentative de suicide au cours de leur vie [33]. Ces patients sont plus enclins à présenter des pathologies psychiatriques, majorant le risque d'intoxication médicamenteuse volontaire et de plus mauvais pronostic [34].

Le but de cette étude est dans un premier temps de décrire l'épidémiologie, la morbidité et la mortalité du baclofène dans ce contexte récent d'utilisation croissante, à des doses plus importantes que dans l'indication habituelle.

Dans un second temps, la place de l'hémodialyse, controversée sera discutée dans la prise en charge de ce type d'intoxication.

Ces deux axes de recherche ont été rédigés sous le format de deux articles, dans l'objectif de publier les résultats de ce travail.

ARTICLE 1

Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: a retrospective multicentric study from a poison center.

Maxime Léger (1); Marion Brunet (2); Gaël Le Roux (2); David Boels (2); Nicolas Lerolle (1)

(1) Department of Medical Intensive Care and Hyperbaric Medicine, University Hospital, Angers, France.

(2) « Grand Ouest » Poison Control Center, University Hospital, Angers, France

1. Abstract

Background: The lack of an effective treatment for the maintenance of abstinence from alcohol has led physicians to take in interest in baclofen. Beyond efficacy, safety of baclofen, prescribed in high doses, is a concern, especially in case of drug overdose. Indeed, patients with chronic alcohol abuse frequently develop psychiatric disorders, and are at risk of voluntary drug intoxications. Thus, we set up a retrospective study to describe morbidity and mortality associated with baclofen overdose.

Material and Methods: A case was defined as exposure to baclofen in self-harm attempt with or without symptoms between January 2008 and December 2015. This study was based on data collected by the Poison Control Center (PCC) of Angers University Hospital during telephone responses to toxicological exposure and during patient follow-up, supplemented by reports from clinical staff in hospital. The mortality rate of baclofen poisoning cases was compared to the 31859 non-baclofen voluntary drug poisoning cases declared to the PCC of Angers University Hospital over the same period.

Results: 190 cases (median age: 40 years; gender (female): 46.8%) of voluntary intoxications were reported, including two deaths diagnosed at first medical assessment. Over years, number of baclofen poisoning grew up from 8 cases in 2008 to 91 cases in 2015. 111 patients (59%) had GCS ≤ 12 at admission and 77 had GCS > 12 (41%). Eighty patients required mechanical ventilation (42.6%). Neurological severity (GCS ≤ 12 or > 12) was significantly associated with higher suspected ingested dose (400 [IQR=190-685 mg] vs 120 [IQR=80-300 mg], $p < 0.0001$) and higher baclofen blood concentration (3.24 mg/l [min-max=0.05-14.82 mg/l] vs. 0.32 mg/l [min-max=0-1.66 mg/l], $p < 0.001$). Seizures were frequently observed in patients with GCS < 12 ($n=24$, 22% vs. $n=2$, 3%, in patients with GCS > 12 , $p < 0.001$). Three patients died in the hospital (hospital mortality rate 1.6%, total mortality rate 2.6%). Non-baclofen cases had lower rate of endotracheal intubation ($n=1833$, 6%, $p < 0.001$ for comparison) and mortality rate ($n=299$, 0.1%, $p=0.02$ for comparison).

Conclusion: Baclofen, prescribed in high doses, may lead to severe intoxications: self-poisonings frequently require endotracheal intubation and are associated with an increased risk of death. Dialysis decreases baclofen elimination half-time but clinical relevance of this difference could not be determined.

2. Introduction

Baclofen, a derivative of γ -aminobutyric acid, is a selective agonist of the receptor GABA(B) which activation may reduce dopamine release and N-methyl-D-aspartate transmission [35]. It has been originally indicated to treat central spasticity [1], but has recently been considered to treat chronic alcohol abuse. Although efficacy of baclofen therapy in this last indication is still debated pending publication of several

trials, its use has spread tremendously over years in France [6-8]. In 2012, number of patients treated for alcohol was estimated at 100,000.

Patients suffering from chronic alcohol abuse have an increased frequency of mood disorders and are at high risk of suicide attempt, in particular drug overdose [36,37]. Thus, evaluation of the benefit/risk balance of a new treatment in this population requires special attention to acute toxicity in self-poisoning. Furthermore, baclofen as treatment for alcohol abuse is often prescribed in doses higher than for its classical spasticity indication, which makes possible massive drug overdose as a consequence of easier drug availability.

Baclofen acute toxicity has been reported in small series of patients suffering of spasticity, showing neurological toxicity [17,38,39]. The aim of this study was to describe the epidemiology, morbidity and mortality of baclofen in the context of its widespread use for alcohol abuse.

3. Materials & methods

This retrospective observational study was based on the phone declarations from all emergency departments and intensive care units of Western France, representing a population of more than 12 million people and 50 university and general hospitals, to the Poison Control Center (PCC) of the Angers University Hospital, Angers, France. All suspected cases of baclofen self-poisoning, either in isolation or in combination with other toxicants, or from January 2008 to December 2015 were included. The Angers University Hospital ethics committee approved this study and waived the need for patient consent (approval number: 2015-89).

1. Data analyzed

The following data were collected from PCC files and from medical reports of the hospitals in which patients had been admitted for the self-poisoning: *demographic*

data: age, gender, weight, past medical history of chronic alcohol abuse (as noted in medical files) and psychiatric diseases (follow-up by a psychiatrist or antidepressant or neuroleptic drug in usual treatment), indication for baclofen therapy (spasticity, alcohol abuse, treatment of a relative), previous suicide attempt(s); *self-poisoning characteristics:* baclofen suspected ingested dose (SID), drug(s) co-ingested, baclofen blood concentration(s), alcohol blood concentration; *self-poisoning acute manifestations and outcome:* Glasgow coma score (GCS) at hospital admission, presence of delirium requiring sedative agents, seizures, electrocardiographic abnormalities, acute kidney injury, electroencephalographic (EEG) abnormalities, aspiration pneumonitis; *organ support requirement and outcome:* mechanical ventilation, renal replacement therapy (RRT), vasopressor use, ICU and hospital length of stay, hospital mortality. In addition, SAPSII and SOFA scores were extracted from medical files in ICU patients [40,41]. The role of baclofen in the death of patients is evaluated by the French calculation method of imputability in toxicovigilance (v7.6). It is a five-step scale (null, not excluded, possible, probable, highly probable) based on clinical, paraclinical, circumstances and bibliometric criteria (using the present website: https://tv.toxalert.fr/v7.6/Calcul_imputabilite_v7.6.html).

2. Control group

Hospital mortality and requirement for mechanical ventilation in baclofen self-poisoning patients were compared with the 31,859 non-baclofen self-poisoning episodes reported to the Poison Control Centre (PCC) of Angers University Hospital, between 2008 and 2015.

3. Statistical analyses:

Baclofen self-poisoning patients were divided into two groups according to nadir GCS. Patients with GCS ≤ 12 constituted the severe intoxication group and patients with GCS >12 constituted the non-severe intoxication group. This threshold corresponds to the transition from minor to moderate symptoms of the nervous system in the poison severity score, a standardized scale for grading the severity of poisoning [42].

Data were presented as median (interquartile range or minimum and maximum values) or n (%) as appropriate. Between-group comparisons were performed using Chi2-test for categorical data, Mann-Whitney test for continuous data. The Pearson Product-Moment Correlation was used between-group comparisons for continuous data. A value of $P < 0,05$ was considered statistically significant.

4. Results

Baclofen self-poisoning reported to PCC increased by an 11.3 factor from 2008 to 2015 due to a major increase of self-poisoning in patients taking baclofen for chronic alcohol abuse (see figure 1).

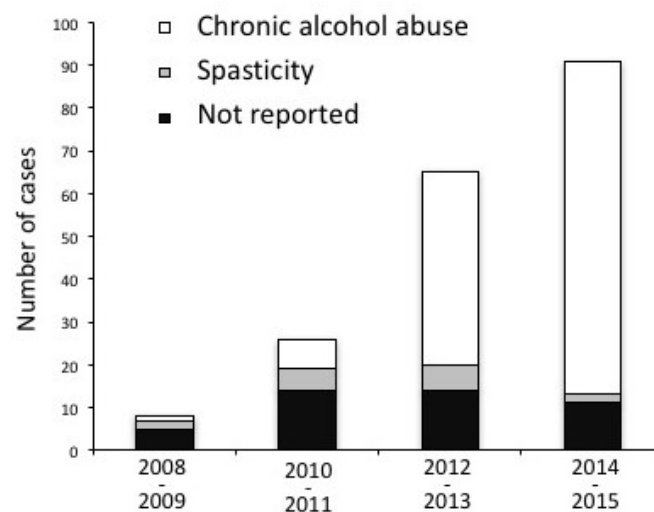


Figure 1: chronological distribution

One hundred and ninety episodes of self-poisoning in 190 patients were therefore included for analysis. Among these, 2 deaths were diagnosed at home at first medical evaluation by emergency services. Among the 188 remaining patients, 111 patients (59%) had GCS ≤ 12 at the first medical assessment, and 77 patients (41%) had GCS > 12 . Descriptive results of the severe and non-severe groups are given in Table 1. Patients in the severe group had more frequent chronic alcohol abuse at the limit of significance. Although past history of psychiatric diseases was extremely frequent in both groups, severe patients suffered significantly more frequently of mood disorders. Patients with severe self-poisoning had higher suspected ingested dose ($p < 0.001$) and were frequently admitted to the ICU and ventilated. SAPSII score and SOFA score in ICU-admitted patients were 44.5 (36-58) and 5 (4-7) respectively. Severe patients had more frequently seizures than non-severe patients ($p < 0.001$). Delirium requiring sedative agents was frequent but not significantly different between the two groups. EKG was rarely performed in non-severe patients; in severe patients 12 out of 96 (13%) patients with EKG performed showed mild QT prolongation (co-ingestion of other toxicant may have played a role in 6 patients). Of note EEG was performed in 25 ICU patients and showed burst suppression in 12. Baclofen blood concentration was rarely measured and was significantly higher in severe patients. Renal replacement therapy was performed in 12 ICU patients. Indication for RRT was acute kidney injury in 4 patients. On the opposite, in the remaining 8 patients RRT was started solely for the purpose of baclofen blood purification in the absence of any significant renal impairment.

In comparison to non-baclofen self-poisoning episodes declared to the PPC of Angers on the 2008-2015 period, baclofen self-poisoning was associated with a more frequent

requirement for mechanical ventilation (1833/31,859 (5.7%) vs. 80/190 (42%) respectively, $p < 0.001$) and a higher frequency of death (299/31859 (0.1%) vs. 5/190 (2.6%) respectively, $p = 0.02$).

Of the 5 deceased, cause of death was related to a cardiac arrest at first medical evaluation for three cases, including one patient initially resuscitated but who eventually deceased of post-anoxic encephalopathy. One patient had post-convulsive encephalopathy conducting to a withdrawal of life-supporting techniques. One patient had an in-ICU late hypoxic cardiac arrest occurring in a context of critical illness polyneuromyopathy. Imputability of baclofen in these patients could be qualified as possible or highly probable for 3 and 2 patients, respectively.

Tableau I : Demographic data and self-poisoning characteristics of the 188 patients admitted
alive to the hospital

	Severe Baclofen self-poisoning (GCS $\leq$ 12) n=111 (59 %)	Non-severe Baclofen self-poisoning (GCS > 12) n=77 (41 %)	p
Female	55 (49.5%)	34 (44.2%)	0.46
Age, years	41 [33-48]	39 [30-49]	0.25
Chronic Alcohol Abuse	93 (83.7%)	52 (67.5%)	0.05
<i>Missing data</i>	5 (4.5%)	9 (11.7%)	
Any psychiatric diagnoses	74 (67%)	46 (60%)	0.33
<i>Missing data</i>	13 (12%)	11 (14%)	
Mood disorders	63 (57%)	28 (36%)	<0.01
Baclofen indication			
Spasticity	8 (7.2%)	7 (9.1%)	
Chronic alcohol abuse	82 (73.9%)	49 (63.6%)	0.13
Treatment of a relative	4 (3.6%)	8 (10.4%)	
<i>Missing data</i>	7 (6.3%)	13 (16.8%)	
Combined drug intoxication,	71 (64 %)	48 (62.3%)	0.82
Suspected ingested dose, mg	400 (190-685)	120 (80-300)	<0.001
Patients with baclofen blood determination	30 (27%)	4 (5%)	<0.001
Baclofen blood concentration, mg/L*	3.24 [1.5-5.04]	0.32 [0.11-0.79]	<0.001
Glasgow coma score	6 [3-9]	15 [14-15]	<0.001
Delirium requiring sedative agents	29 (26%)	21 (27%)	0.94
Seizure	24 (22%)	2 (3%)	<0.001
Aspiration pneumonitis	33 (41%)	0	< 0.001
ICU admission	81 (73%)	0	< 0.001
Mechanical ventilation	80 (72%)	-	
Duration of mechanical ventilation, hours	48 [24-96]	-	
Vasopressor use	17 (21%)	-	
Renal replacement therapy	12 (11%)	-	
ICU length of stay, hours	96 [48-164]	-	
Hospital length of stay, hours	120 [48-164.25]	24 [12-30]	<0.001
Hospital mortality	3 (3%)	0	0.3
Data are n(%) or median [interquartile]			
ICU : Intensive Care Unit			
* First sampling			

5. Discussion

This retrospective study collecting data from a poison center covering a large portion of the French territory and french population (20%) showed a more than 11-fold increase in the number of Baclofen self-poisoning episodes over recent years. This increase was related mainly to prescription for alcohol chronic abuse. Delirium and seizures were frequently observed. Baclofen self-poisoning was characterized by a high frequency of mechanical ventilation (80%) and death (2.6%), with more than a 7-fold and 26-fold increase respectively in comparison to non-baclofen poisoning.

A nearly tripling from 2007 to 2011 of sales of Baclofen has been reported in France. Thus, the increase in self-poisoning impressively exceeded what could be expected from this figure. Awareness of baclofen changing indications may have lead practitioners to report more frequently cases of self-poisoning but this is unlikely to solely explain the observed major increase. Of note, this increase is not universal, as the Danish nationwide register-based survey, showed no increase of baclofen intoxication despite increased sales [43]. Alcohol-dependent persons have an increased risk of panic and bipolar disorders [44] and have a high level of impulsivity [45]. All these conditions enhance the risk of suicide. In addition, it has been shown that high-dose baclofen intake can increase impulsivity, trigger aggressive behaviour and as consequence raise the suicidal risk through activation of the mesolimbic dopamine system [46,47]. During Finally, the association between mood disorders and increase acute severity of self-poisoning observed in this study has already been reported in the literature, evidencing a potential link between the intensity of the willing to die and toxicant ingested dose [48]. Taken all these data together, prescribing baclofen in patients with chronic alcohol abuse may induce deleterious interactions

leading to frequent and severe intoxications. However, this should be balanced with the potential reduction in mortality and morbidity due to alcohol abuse cessation if proven in pending studies.

Several reports already insisted on the frequency and severity of baclofen-induced encephalopathy with delirium, seizures, burst suppression on the EEG and leading to mechanical ventilation, aspiration pneumonitis and eventually death [43,49-52]. Rate of intubation and mechanical ventilation has been reported from 30 to 50% in these studies, which is a strong marker of the frequent severity intoxication. Our results, being the largest series to our knowledge, confirm and extend all these data in the era of baclofen prescription for chronic alcohol abuse [53]. Importantly, being poison center-based and not hospital-based, our study allowed to take into account deaths occurring at home. This was not the case in previous studies that reported a lower frequency of fatal outcome, missing a major aspect of the clinical picture [20,43,49,54].

Several characteristics discriminated significantly severe and non-severe cases. Seizures were mainly observed in the most severe cases with altered consciousness. Baclofen is a known proconvulsivant drug which increases neural excitation contrast in some parts of the brain [55]. On the opposite delirium was observed equally across severe and non-severe cases. One may wonder whether delirium is related to alcohol withdrawal or to baclofen, which cannot be determined on our dataset. One particular point of the more severe cases is the fact that the median suspected ingested dose (400mg) is modestly superior to the upper range of prescribed daily dose in some trial (300 mg) [10,16]. Such high doses, can be indeed well tolerated thanks to a titration

phase of several weeks [16]. However, our study shows that the difference between therapeutic and toxic doses is very close and that the titration phase is of utmost importance. In this study, baclofen blood concentrations were done more frequently in patient with severe self-poisoning (30%). Use of dialysis was relatively frequent, notably in patients without renal impairment. It reflects the debate on its usefulness in baclofen poisoning [56]. Our data did not permit to analyse the clinical impact of this technique.

Several biases limit the interpretation of our results. Declarations to poison centres are dependent on physician decision and may favour declaration of more severe cases. Co-ingestion of multiple drugs was frequent and it was impossible to discriminate the respective role of the different drugs ingested concomitantly. One major point is the lack of long-term follow-up. Indeed, it has been shown that patients after suicide attempt have prolonged excess of risk to die from various causes [48,57]. Unfortunately, it was impossible to obtain the exact number of patients treated for alcohol abuse with baclofen over the study period on the same region. This could have permitted to describe accurately the excess of risk of self-poisoning in this population. In the absence of such data, we only rely on extrapolations that should be taken with caution.

In conclusion, baclofen self-poisoning increased tremendously over the recent years due to increased prescription for alcohol abuse. Baclofen self-poisoning was characterized by encephalopathy with consciousness alteration, seizures and delirium frequently requiring mechanical ventilation. Death rate, much higher than observed in

other drug self-poisoning is a concern to be taken into account when prescribing this drug to a patient at risk of suicide attempt.

ARTICLE 2

Baclofen self-poisoning: is extrarenal epuration efficient in patient without kidney dysfunction ?

Marion Brunet (1); Maxime Léger (2); Pierre-André Billat (3); Nicolas Lerolle (2); David Boels (1); Gaël Le Roux (1);

(1) « Grand Ouest » Poison Control Center, University Hospital, Angers, France

(2) Department of Medical Intensive Care and Hyperbaric Medicine, University Hospital, Angers, France

(3) Unité Micro et Nanomédecines biomimétiques, Angers University, Angers, France

1. Abstract

Objectives: The aim of this study was to develop a pharmacokinetic model to assess effectiveness of hemodialysis as a strategy to help patient without renal dysfunction, severely self-poisoned with baclofen.

Methods: A population was built using analytical data extracted from 26 baclofen poisoning cases reported to a French the Poison Center: 7 patients underwent hemodialysis, 18 were not hemodialysed. In each group, 1 patient suffered from renal impairment. Mechanical ventilation has been required for 20 patients without kidney dysfunction; 15 were non-hemodialysed and 5 hemodialysed. A non-parametric adaptive grip approach was used. The total data set was divided into a building data set (26 patients, 57 observations) and a validation set (2 external patients, 6 observations). Screening and selection of covariates were performed as part of the population pharmacokinetic analysis, following a classical stepwise approach.

Results: A model using three parameters plus a lag time and bioavailability (absorption phase) was necessary to determine the pharmacokinetics of baclofen in this population. Half-lives of elimination in the hemodialysis group and the no hemodialysis group were respectively 3.93 ± 2.45 h and 4.09 ± 4.02 h ($p=0.256$). Half-life calculated for both patients with renal dysfunction was 46 h (not hemodialysed patient) vs. 5 h (hemodialysed patient). The mean duration of intubation was not significantly different between each group (93.9 ± 56.5 h and 80 ± 44.6 h, respectively; $p= 0.530$)

Conclusion: Dialysis appeared to be useless in patients without kidney dysfunction with severe baclofen poisoning because of its lack of biological or clinical effectiveness.

2. Introduction

Baclofen, originally used for treatment of central spasticity, has found recently a resurgence of interest thanks to studies that has shown efficacy in the treatment of addictions as cocaine or amphetamine [2]. Olivier Ameisen, a cardiologist, described in a best seller book how he cured his alcohol addiction with daily high doses of baclofen [6]. Baclofen is indeed a derivative of γ -aminobutyric acid, is a selective agonist of the receptor GABA(B). This pharmacological profile explains the putative addictolytic and anti-craving properties, through its action on the reward circuit [10].

The number of cases of self-intoxication with baclofen in France has increased since the drug began to be prescribed to treat alcohol-dependency. When prescribed in high doses, baclofen may lead to severe poisoning. Neurological disorders (coma, seizures, respiratory depression) and cardiovascular complications (lengthening of QT interval, bradycardia, high blood pressure) have been described. To date, only a few cases of death caused by baclofen have been reported in the literature [58-60].

Baclofen intoxication requires intensive care support. Treatment is symptomatic, with supportive care and mechanical ventilation if required. In renal insufficiency patients,

the half-life is enhanced significantly [25] and therefore potentially associated with a prolongation of the toxic effects of the molecule. Based on biological data collected from patients hospitalized for suicidal ingestion of baclofen, this study aimed to define the effectiveness of hemodialysis in the treatment of severely poisoned patients without renal dysfunction.

3. Materials and methods

At first, a review of the literature on oral baclofen poisoning in patients without renal dysfunction, treated by hemodialysis was made. Then, in a second time, we studied cases reported to the "Grand Ouest" Poison Control Center (PCC) (Angers University Hospital, Angers, France) retrospectively.

1. Bibliographic search strategy

Systematic review methods were used in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines for conducting and reporting this systematic review [61]. A search of the PubMed electronic database was completed from inception to October 2016. The search terms were a combination of MESH terms and keywords and included "baclofen hemodialysis" or "baclofen hemofiltration" in the title, abstract, or keywords.

A manual search and screening of the bibliographies of the selected articles was performed in addition to the computerized screening. Duplicate searches were eliminated.

2. Case series

In the West French region (corresponding to the "Grand Ouest" PCC territory; 12 millions inhabitants), we identified all cases of oral baclofen poisoning in patients without renal dysfunction, treated by hemodialysis reported to the "Grand Ouest" PCC

up to 31 December 2015 from spontaneous reports. The cases between January 2012 and December 2015 were reviewed.

Data used in this study came from phone declarations from all emergency departments and intensive care units of Western France to "Grand Ouest" PCC. All cases with a known supposed dose ingested and at least one plasma dosage of baclofen collected were included.

All the pharmacokinetics profiles obtained from the 26 overdosed patients were analysed using the non-parametric adaptive grip approach implemented in a R-package (Pmetrics version 1.5.0) [62]). The total data set was divided into a building data set (26 patients, 57 observations) and a validation set (2 external patients, 6 observations). Several structural models were evaluated during the development process with and without absorption lag time (Tlag) and/or bioavailability (F). The analysis was based on a covariate-free two-compartments open model: absorption of baclofen was modelled as a first process as described in Figure 2.

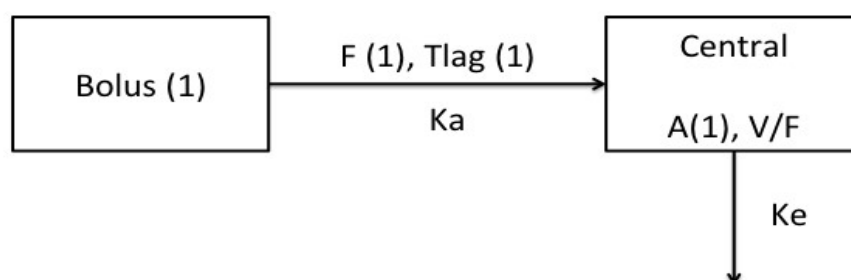


Figure 2: Schematic pharmacokinetic model structure. A 2-compartment model was constructed with a first order absorption rate constant (K_a) and an elimination rate constant (K_e). The delayed absorption process was described by Tlag and bioavailability by F. A(1) is the amount of baclofen in the central (plasmatic) compartment and V the volume of distribution of the central compartment.

Screening and selection of covariates were performed as part of the population pharmacokinetic analysis, following a classical stepwise approach. The model was parameterized in terms of F , absorption rate constant (K_a), elimination rate (K_e) and central volume of distribution (V_d). A linear error model was used to describe the analytical variability.

The performance of the model was appreciated by studying its ability to estimate the individual plasma concentration values of baclofen: The mean bias between the individual plasma concentrations calculated using the individual posthoc parameters and those observed was calculated. Goodness-of-fit plots were also generated, including observed versus predicted values at individual levels and weighted residuals versus predictions.

Baclofen half-life ($t_{1/2}$) was calculated as $\ln(2)/k_e$. Baclofen half-lives were then compared between patients with normal renal function (absence of AKIN criteria at the time of baclofen blood measurements [63]) that underwent or not renal replacement therapy. Clearances were calculated using the MDRD formula. The duration of intubation was also reported to determine the clinical effectiveness of hemodialysis between these two groups.

Between-group comparisons were performed using Wilcoxon rank sum test with continuity correction. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

4. Results

Our research, without any time limitation, has selected 37 papers. Only 5 concerning oral baclofen poisoning in patients without renal dysfunction, treated by hemodialysis or hemofiltration were finally retained: 3 cases reports with hemodialysis, one case report with continuous veno-venous hemofiltration and a retrospective review of 8

patients including 4 with CVVH [28-30,64,65]. In the first case, the elimination half-lives of baclofen before and during hemodialysis was 15.7 and 3.1 hours, respectively for an estimated dose of 420 mg ingested. Concentration of baclofen in plasma was 1.167 mg/L 12 hours after ingestion. The patient was hemodialysed 15 hours after his admission for 4 hours. His consciousness returned 9 hours after and was extubated thereafter [29]. But in the second and the third case report there was more reserve on the effectiveness of the hemodialysis. One patient ingested 3500 mg of baclofen. The serum baclofen level was estimated at 8 mg/L (H3) with $t_{1/2} = 7$ h. She was extubated 15 days after the intoxication despite 4 sessions of hemodialysis (H40; H60; H80 and day 8) but a pharmacobezoard was suspected [64].

And in the third, the first plasma baclofen concentration measured was 2.060 mg/L after 16 hours of 3500 mg ingested. Elimination half-life was nearly 7h before 4 hemodialysis and a mean of 5.0 ± 1.8 h during each 6 hours hemodialysis session. The patient woke up a day 13 and was extubated on day 15. In this case, hemodialysis did not seem to benefit to increasing baclofen elimination [65].

Concerning the case report of CVVH, the dose ingested was 340 mg and baclofen concentration 1.81 mg/L 3 hours after ingestion. The elimination half-life during hemofiltration was 4.75h and theoretical half-life in absence of hemofiltration 7.4 h. The patient became fully conscious on the third day after admission [28]. Table II summarizes the studies with renal replacement therapy in baclofen overdose to patient with a normal renal function.

Tableau II : Summary of studies with renal replacement therapy in baclofen overdose to patient
with a normal renal function.

Estimated dose of baclofen (mg)	Concentration of baclofen in serum (mg/L)	Estimated half life of baclofen in absence of RRT (h)	Estimated half-life of baclofen during RRT (h)	Duration of ventilation	Type of RRT	Reference
3500	2.060 (H16)	7	5 +/- 1.8	15 days	4 hemodialysis 6h	[65]
340	1.81 (H2)	7.4	4.75	3 days	CVVH 3 days	[28]
420	1.167 (H12)	15.7	3.1	20h	1 hemodialysis 4h	[29]
3500	2.060 (H16)	7	NR	15 days	4 hemodialysis	[64]
160/200/ 600	0.719(H13)/2.304(H9)	NR	NR	1/2/4 days	CVVH 1 day	[30]

In our study, pharmacokinetic profiles were analyzed from 26 included patients. A model using three parameters plus a lag time and bioavailability to describe the absorption phase was necessary to determine the pharmacokinetics of baclofen in this population. The figure 3 illustrates the goodness of fit.

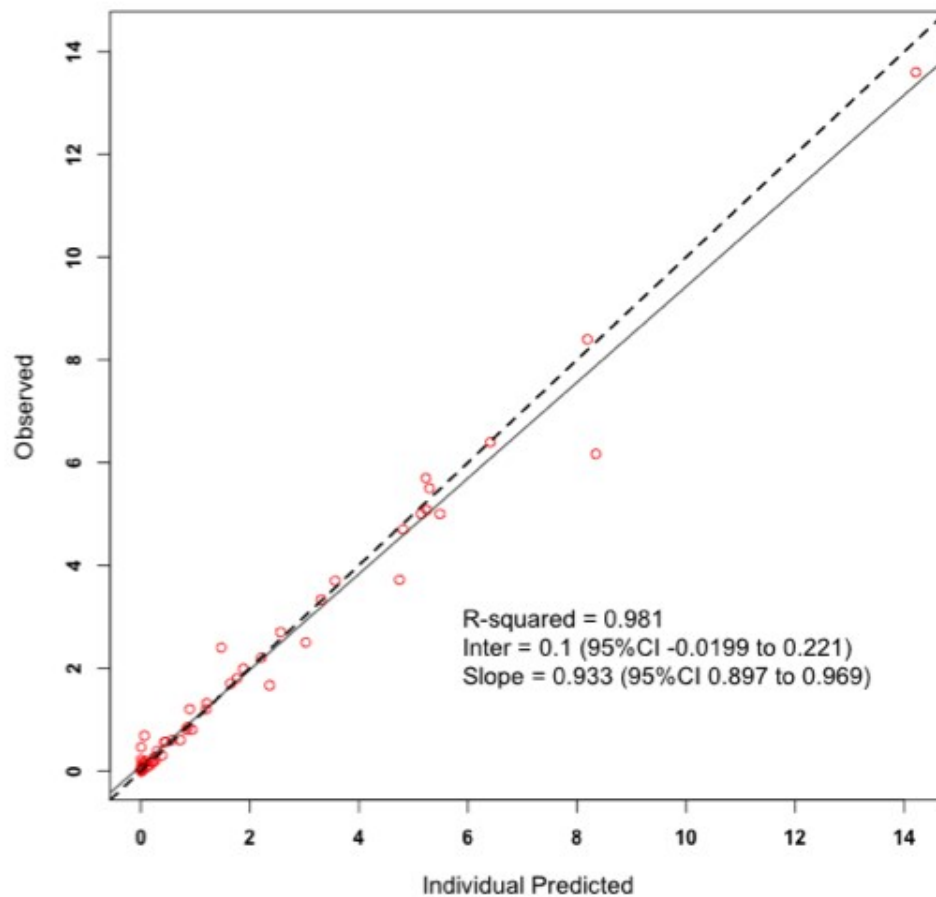


Figure 3: Goodness-of-fit plot of the pharmacokinetic model

The relative median bias between the reference and model estimated concentrations was -1.89% (25% quantile: -30.7%, 75% quantile: 17.0%). The scatter plot of observed and individual predicted concentrations showed no major bias (figure 4), and 95% of weighted residuals were within an acceptable range (-2 to 2).

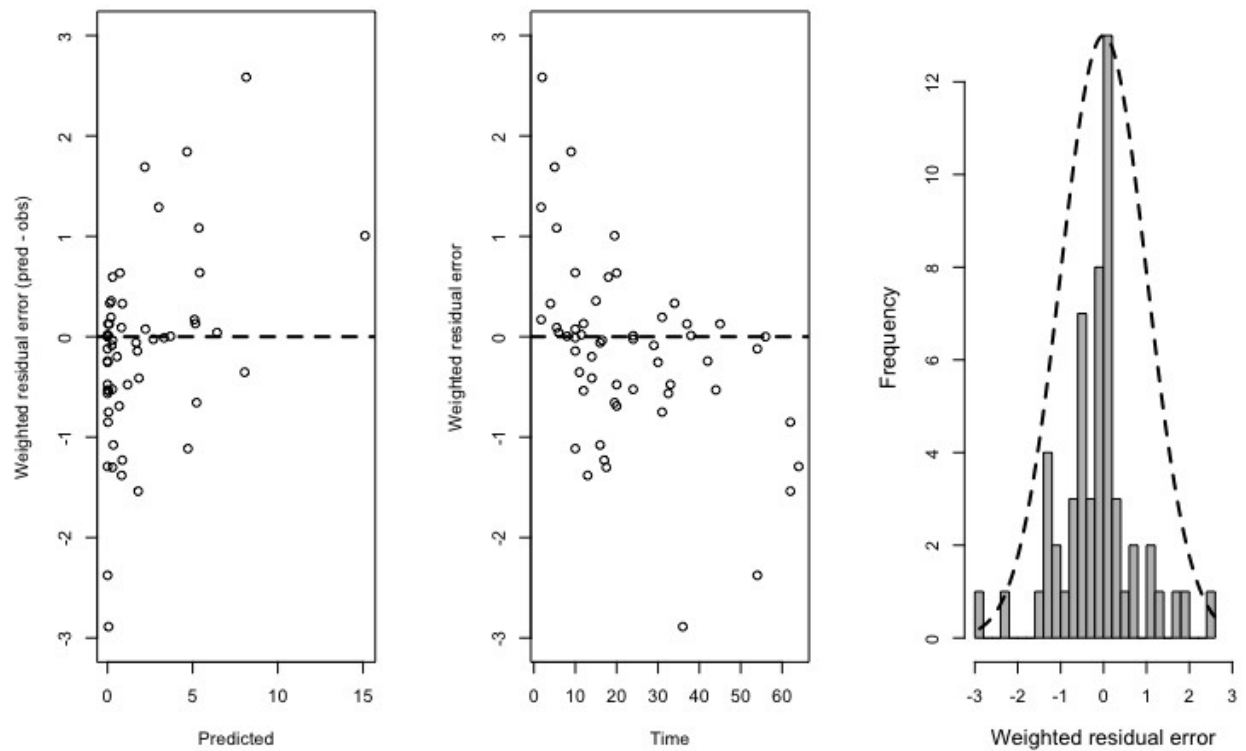


Figure 4: Weighted residuals versus predictions (left), time (middle) and histogram of residuals with a superimposed normal curve (right).

Two patients served as external validation. The goodness of fit was good ($R^2=0.901$) and no major bias was observed (25% quantile: -24.2%, 50% quantile: -0.4%, 75% quantile: 2.60%). Among the 26 patients, 7 underwent hemodialysis during their stay in ICU (4 male and 3 female), 19 were not hemodialysed (10 male and 9 female). In each group only 1 patient suffered from impaired renal function. The population pharmacokinetics parameters are given in table III. Estimated dose of baclofen ingested (mg) and initial baclofen levels were averaged 858.3 ± 586 mg vs. 571.6 ± 570.2 mg and 6.5 ± 3.6 mg/L vs. 2.4 ± 1.9 mg/L for the 2 groups of patients with preserved renal function, hemodialysed and non hemodialysed respectively. Clearances of creatinine were not significantly different between the 2 groups; medians were 121,5

ml/min (99 – 156) vs 112,5 ml/min (82-143) $p= 0,482$. Half-lives of elimination in these patients were respectively 3.93 ± 2.45 h ($k_e = 0.229$ h⁻¹) and 4.09 ± 4.02 h ($k_e = 0.365$ h⁻¹). Dialysis did not appear to significantly reduce the half-life of baclofen ($p = 0.526$). (Table IV). Half-life calculated for both patients with Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria was 46 h (not hemodialysed patient, clearance of creatinine = 35ml/min) vs. 5 h (hemodialysed patient, clearance of creatinine = 38 ml/min).

A mechanical ventilation has been required for 20 patients with preserved renal function. Among them, 15 were non-hemodialysed and 5 hemodialysed. The mean duration of intubation was not significantly different between each group (93.9 ± 56.5 h and 80 ± 44.6 h, respectively; $p= 0.530$) (Table IV).

Tableau III: Population pharmacokinetic parameters

Parameter	Unit of measure	Final model parameter estimate
F	-	0.68 (0.5-0.9)
Ka	h ⁻¹	0.92 (0.41-1.2)
Ke	h ⁻¹	0.27 (0.05-0.69)
V1/F	L	16.79 (10-20)
Lag time	h	0.274 (0-4)

Tableau IV: Mean $\pm$ SD of baclofen pharmacokinetic parameters and duration of intubation for patient with and without hemodialysis

	Hemodialysed patients (n=6)	Non-hemodialysed patients (n=18)	P
Estimated dose of baclofene (mg)	858.3 $\pm$ 586	571.6 $\pm$ 570.2	0.192
Initial baclofen level (mg/L)	6.5 $\pm$ 3.6	2.4 $\pm$ 1.9	0.004
Estimated half-life (h)	3.92 $\pm$ 2.45	4.09 $\pm$ 4.02	0.526
Duration of intubation	80.0 $\pm$ 44.7 (n= 5)	93.9 $\pm$ 56.5 (n=15)	0.530

5. Discussion

Recently baclofen has represented the hope of an effective cure of addiction to alcohol, in a context where conventional treatments had modest results. But ingestion of large amount of baclofen in attempt to self-arm has been shown to be potently at risk. Several reports already insisted on the frequency and severity of baclofen-induced encephalopathy with delirium, seizures, burst suppression on the EEG and leading to mechanical ventilation, aspiration pneumonitis and eventually death [43,49-52]. Rate of intubation and mechanical ventilation has been reported from 30 to 50% in a study (unpublished data), which is a strong marker of the frequent severity intoxication. The objective of this work is to determine if dialysis is of interest in the management of patients self-poisoned with baclofen, when they have a preserved renal function.

In toxicology, the introduction of hemodialysis in the treatment of acute intoxication had the advantage to increase the elimination of toxic and shorten the duration of symptoms or severity of the poisoning. Pharmacological and physicochemical properties of baclofen make it a dialyzable molecule: hydrosolubility, small molecular weight (213.7 g/mol) and excretion primarily unchanged by glomerular filtration. Multiple case

reports of reducing elimination half-life time with renal replacement therapy (RRT) have been published, permitting a clinical improvement [26,27].

Concerning patient with a normal renal function, baclofen overdose reported half-lives up to 15.7 or 34.5 hours for a presumed ingested of 420 and 450 mg for [18,29]. Use of dialysis was relatively frequent, notably in patients without renal impairment. It reflects the debate on its usefulness in baclofen poisoning [31]. Some case reports tried to evaluate the interest of RRT in patients with preserved renal function, with a decrease of elimination half live but without find a superiority of a technique or a clinical benefit [28,30].

Charifou *et al.* described eight baclofen-poisoned patients, all managed in the intensive care unit with favourable outcomes, with four patients including three with normal renal function treated with continuous veno-venous hemofiltration (CCVH). But improve baclofen clearance and the duration of mechanical ventilation in these patients were not compared to patients with no CCVH [30]. However, faster elimination baclofen with extracorporeal therapy are already described in literature. Meulendijks *et al.* reported a decrease in half-life of 7.4 h to 4.8 h and Hsieh *et al.* a decrease in half-life of 15.7 h to 3.1 h [28,29]. On his side, Cleophax *et al.* had published a case of a severe baclofen-poisoned patient with preserved renal function treated with haemodialysis, with founding a mean haemodialysis elimination half-life close to the value found before hemodialysis [65].

For the first time, a cohort study was done to compare the effect of hemodialysis on the elimination half-life, in no renal insufficient patient. In our cohort, we did not observed decrease in half-life of elimination between patients who were undergoing hemodialysis or not. Furthermore, the calculated half-lives were similar as those observed at

therapeutic doses, from 3.5h to 6.8 h [23] and thus relatively short. So, in this serie, hemodialysis was of no benefit to increasing baclofen elimination.

In the same way, the lengths of mechanical ventilation were not significantly different between patients treated or not by a renal replacement therapy. It did not seem there were toxicodynamics efficiency renal replacement. Indeed, the clinical efficacy was not demonstrated in a case report of Meulendijks *et al.* Despite biological efficacy of hemofiltration, the patient woke up only after 40 hours, while serum concentrations were undetectable past 22h [28]. Persistent neurological symptoms had also been described many times by various authors [30,39,64,66]. Indeed, we know that baclofen, moderately lipophilic, has a low diffusion in the cerebrospinal fluid. In animal studies, apparent elimination rate of nerve tissue is much slower than that of serum [67]. Furthermore, different authors observed plasma rebounds of baclofen, possibly related to a release from the CNS and lipid store, according to their assumptions [18,39,64,66].

However, a bias of this study was that both groups of patients (hemodialysis and non-hemodialysis) had very different initial baclofen levels even if they were difficult to compare because the sampling times were different. In addition, included patients achieved one or more haemodialysis at different times post-intoxication.

6. Conclusion

It seems that a renal replacement therapy is not indicated because of no biological and no clinical benefit, contrary to the risks and complications associated.

Two patient cohorts, one with hemodialysis started early and the other started late, compared to a cohort of no hemodialysed patients make it possible to refine this study.

Indeed, one could observe the effectiveness of a hemodialysis if it is started early, before a concentration of baclofen in the CSF.

DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'évaluer, dans un contexte de prescriptions croissantes pour le traitement de l'alcoolisme, l'épidémiologie, la morbidité et la mortalité du baclofène à des doses possiblement importantes et d'essayer de définir la place de l'hémodialyse dans la prise en charge de ces intoxications.

L'indication principale des prescriptions de baclofène dans les cas déclarés dans notre étude, est le traitement des troubles de dépendance à l'alcool. En effet, le nombre d'intoxications pour lesquelles le baclofène avait été prescrit dans un contexte de dépendance à l'alcool a augmenté de manière significative sur les 8 dernières années, contrairement aux intoxications dont les prescriptions étaient dans un contexte de spasticité. Cette observation s'accorde avec l'intérêt récent pour le baclofène [43,53], prescrit à des doses quotidiennes pouvant aller jusqu'à 300 mg [18,68,69].

Lors d'intoxication au baclofène, il n'est pas exceptionnel d'observer des troubles de conscience sévère. De multiples cas avec un score de Glasgow de 3 à l'admission ont été publiés [29,51,65,70,71]. Dans notre étude, la dose médiane suspectée ingérée est de 265 mg. Dans le groupe présentant une diminution sévère de la vigilance (GCS < 12), cette dose est de 400 mg, cette dose était significativement plus élevée que celle observée dans les cas moins sévères. De la même façon, l'étude de Charifou *et al.* présente 8 patients avec un score de Glasgow médian à l'admission de 5,5 (3,75–6,25) pour une dose moyenne suspectée ingérée de 250 mg [30].

Les prises importantes de baclofène induiraient impulsivité, comportements agressifs, et par conséquent pourraient augmenter le risque de passage à l'acte suicidaire [45,46]. Connaissant l'é étroitesse entre la dose thérapeutique supérieure de la molécule et la dose pour laquelle on observe des effets toxiques, la sécurité des

thérapies par baclofène à hautes doses doit être évaluée et discutée dans des populations à haut risque de suicide.

Dans notre étude, la sévérité clinique, évaluée par les scores SAPS 2 et SOFA, est similaire à celle rapportée dans la littérature [20,30,49,50].

En comparant avec l'étude de Baer *et al.*, étudiant 100 cas d'intoxications volontaires à différents médicaments [48], les intoxications au baclofène semblent présenter des durées de séjour et de ventilation comparables à celles d'autres types d'intoxications médicamenteuses mais la gravité accrue des intoxications au baclofène pourrait être induite par le taux important d'intubation trachéale, et ses complications associées. Comme conclu dans l'étude de Baer *et al.*, la nécessité d'une assistance ventilatoire est associée avec une atteinte du devenir à long terme. Notre étude ne permet pas de juger cet aspect. Par contre, la survenue de pneumopathies d'inhalation semble être plus fréquente. Cette complication est connue comme étant fortement associée avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients intoxiqués [72,73].

Le taux global de décès observé dans notre étude est de 2,6%, ce qui est plus élevé que ceux observés dans d'autres cohortes d'intoxications au baclofène [20,43,49]. De même lorsque nous comparons notre population d'intoxications volontaires au baclofène avec l'ensemble des autres types d'intoxications volontaires déclarées au CAPTV sur la même période, on observe un taux de mortalité plus important.

Malgré la nature rétrospective de l'étude, le nombre de données manquantes était faible. Mais d'autres limitations doivent être considérées. D'une part, la seule déclaration des cas les plus sévères au CAPTV amène à surestimer le taux de

complications associées. D'autre part, une part significative des intoxications au baclofène qui ont été déclarées, est issue d'intoxications multiples, et l'imputabilité d'une toxicité seule au baclofène peut être discutée.

Actuellement le traitement de ces intoxications reste symptomatique avec une prise en charge réanimatoire quand cela s'avère nécessaire. Le baclofène est une molécule dialysable et l'efficacité de l'hémodialyse a été démontré dans l'épuration du toxique chez l'insuffisant rénal avec un bénéfice clinique évident [26,27]. L'efficacité de l'hémodialyse semble donc intéressante à évaluer chez le patient avec une fonction rénale normale. En effet, l'indication pourrait se poser chez ces patients avec des baclofénémies élevées dont on souhaiterait raccourcir la durée du coma et d'intubation, et donc limiter les complications associées.

Certains cas rapportés ont tenté d'évaluer l'intérêt de l'épuration extra-rénale chez les patients avec une fonction rénale conservée, avec une diminution de la demi-vie d'élimination, mais sans montrer de supériorité d'une technique sur une autre ou de bénéfice clinique [28-30].

Pour la première fois, une étude de cohorte a été réalisée pour comparer l'effet de l'hémodialyse sur la demi-vie d'élimination du baclofène, chez des patients non insuffisants rénaux. Dans notre série, l'hémodialyse ne semble pas être efficace pour accélérer l'élimination du baclofène et il ne semble pas y avoir d'efficacité toxicodynamique de l'hémodialyse, les durées de ventilation n'étant pas significativement différentes.

L'une des explications avancées serait liée à un stockage lipidique, et à un relargage plus lent du liquide céphalorachidien, responsables de rebonds plasmatiques [18,39,64,66].

CONCLUSION

Les intoxications médicamenteuses volontaires au baclofène ont considérablement augmentées au cours des dernières années, parallèlement au nombre croissant de prescriptions pour des patients dépendants à l'alcool. Ces intoxications sont caractérisées par une encéphalopathie avec une altération de la conscience, un délirium, des convulsions, nécessitant souvent une hospitalisation en service de soins intensifs et une ventilation mécanique. La dialyse ne nous semble pas être indiquée compte tenu de l'absence de bénéfice toxicocinétique ou clinique, et du fait des complications associées à la technique. Cependant, une étude de cohorte évaluant l'efficacité de l'hémodialyse débutée précocement (avant une concentration significative de baclofène au niveau du LCR), comparée à l'hémodialyse débutée tardivement ou à l'absence de son utilisation, permettrait éventuellement d'indiquer ce traitement lors des prises en charge précoces. Les baclofénémies n'étant actuellement pas obtenues en urgence, il serait nécessaire de définir les indications de la réalisation d'une hémodialyse chez un patient pris en charge dans les premières heures suivant l'ingestion des comprimés.

Le taux de mortalité, plus élevé que celui observé dans d'autres intoxications médicamenteuses volontaires est un paramètre à prendre en compte lors de la prescription de ce médicament. Le bénéfice du baclofène dans le traitement des troubles de la dépendance reste un sujet de débat, mais la communauté médicale se doit de rester alerte face aux risques inhérents à sa prescription.

Même si nous pouvons suspecter un risque surajouté de mettre en place une thérapie par du baclofène, dans une population souffrant de troubles de dépendance à l'alcool, et enclin à commettre des tentatives d'autolyse par intoxication

médicamenteuse; cette étude ne permet pas de juger le devenir à long terme dans cette population spécifique. Une étude permettant de suivre des patients traités par baclofène dans le cadre de troubles de la dépendance sur une durée de plusieurs années, avec une prise en compte des cas d'intoxications médicamenteuses volontaires, pourrait être envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the Treatment of Spasticity. *Br Med J. British Medical Journal Publishing Group*; 1971 Oct 2;4(5778):15–7.
2. Roberts DC, Andrews MM. Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure. *Psychopharmacology*. 1997 Jun;131(3):271–7.
3. Humeniuk RE, White JM, Ong J. The effects of GABAB ligands on alcohol withdrawal in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994 Nov;49(3):561–6.
4. Addolorato G, Leggio L, Agabio R, Colombo G, Gasbarrini G. Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence. *International Journal of Clinical Practice*. 2006 Jul 12;60(8):1003–8.
5. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism*. 2004 Dec 13;40(2):147–50.
6. Ameisen O. *Le dernier verre*. Editions Denoël; 2008. 1 p.
7. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, *et al*. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet. Elsevier*; 2007 Dec 8;370(9603):1915–22.
8. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Oct 26;34(11):1849–57.
9. Liu J, Wang L-N. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015;(4):CD008502.
10. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, *et al*. Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam. *The American Journal of Medicine*. 2006 Mar;119(3):276.e13–8.
11. Lyon JE, Khan RA, Gessert CE, Larson PM, Renier CM. Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hosp Med*. 2011 Oct 11;6(8):469–74.
12. Reynaud, Paille, Detilleux, Aubin. A randomized, double blind, placebo-controlled efficacy study of high-dose baclofen in alcohol dependent patients: the alpadir study. ISBRA/ESBRA Berlin 2016
13. Jaury P. "Bacloville", Clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high risk drinkers (ISBRA/ESBRA Berlin 2016) [Internet] Paris Descartes University. [cited 2016 Oct 24] Available from: <http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/09/baclovillesiteurc.pdf>. Consulté le 23 octobre 2016.

14. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcool-dépendance [Internet]. ANSM 2014;:1-64. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5478acc69e1a0f97987c9eeb9b9347.pdf
15. Bowery NG, Hudson AL, Price GW. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1987;20(2):365-83.
16. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997 Oct 3;278(5335):52-8.
17. Westerink BH, Kwint HF, deVries JB. The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci*. 1996 Apr 15;16(8):2605-11.
18. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, *et al*. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 Aug;25(8):1167-77.
19. Paulson GW. Overdose of lioresal. *Neurology*. 1976 Nov;26(11):1105-6.
20. Ghose K, Holmes KM, Matthewson K. Complications of baclofen overdose. *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Group; 1980 Dec;56(662):865-7.
21. Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2006 Mar;36(2):85-9.
22. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: Defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas*. 2006 Feb;18(1):77-82.
23. Wuis EW, Dirks MJ, Termond EF, Vree TB, Van der Kleijn E. Comparison of the pharmacokinetics of intravenously administered rac-baclofen and its (-)-(R)- and (+)-(S)-enantiomers in dogs. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1989;9(4):239-46.
24. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. ANSM 2013. [cited 2016 Oct 24] Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232890.htm>
25. Vlavanou R, Perreault MM, Barrière O, Shink E, Tremblay P-O, Larouche R, *et al*. Pharmacokinetic characterization of baclofen in patients with chronic kidney disease: dose adjustment recommendations. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2014 Jan 10;54(5):584-92.
26. Brvar M, Vrtovec M, Kovač D, Kozelj G, Pezdir T, Bunc M. Haemodialysis clearance of baclofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Sep 2;63(12):1143-6.
27. Wu VC, Lin SL, Lin SM, Fang CC. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Jan 26;20(2):441-3.

28. Meulendijks D, Khan S, Koks CHW, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Baclofen overdose treated with continuous venovenous hemofiltration. *Eur J Clin Pharmacol*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Jan 9;71(3):357–61.
29. Hsieh M-J, Chen S-C, Weng T-I, Fang C-C, Tsai T-J. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc; 2012 Oct 1;30(8):1654.e5–1654.e7.
30. Charifou Y, Martinet O, Jabot J, Gaüzère B-A, Allyn J, Vandroux D. Baclofen intoxication cases in an intensive care unit. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2015 Dec;:1–2.
31. Megarbane B, Labat L, Declèves X. Is extracorporeal treatment useful for managing severe baclofen poisoning? – The debate is still open. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2016 Feb;:1–5.
32. Garnier R, Saviuc P. Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiés aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène [Internet]. ANSM 2012;:1–29. [cited 2016 Oct 24] Available from: http://www.ansm.sante.fr/content/download/44599/579117/version/1/file/Rapport-CCTV_Baclofene_2012.pdf. Consulté le 28/08/2016
33. Roy A. Distal risk factors for suicidal behavior in alcoholics: replications and new findings. *Journal of Affective Disorders*. 2003 Dec;77(3):267–71.
34. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. Clinical Experience with Baclofen in the Management of Alcohol-Dependent Patients with Psychiatric Comorbidity: A Selected Case Series. *Alcohol and Alcoholism*. 2011 Oct 18;46(6):714–20.
35. Imbert B, Alvarez J-C, Simon N. Anticraving Effect of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Jul 24;39(9):1602–8.
36. Conner KR, Duberstein PR. Predisposing and Precipitating Factors for Suicide Among Alcoholics: Empirical Review and Conceptual Integration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 May 3;28:6S–17S.
37. Flensburg-Madsen T, Knop J, Mortensen EL, Becker U, Sher L, Grønbaek M. Alcohol use disorders increase the risk of completed suicide — Irrespective of other psychiatric disorders. A longitudinal cohort study. *Psychiatry Research*. 2009 May;167(1-2):123–30.
38. Lee T-H, Chen S-S, Su S-L, Yang S-S. Baclofen Intoxication: Report of Four Cases and Review of the Literature. *Clinical Neuropharmacology*. 1992 Feb 1;15(1):56.
39. Lipscomb DJ, Meredith TJ. Baclofen overdose. *Postgraduate Medical Journal. The Fellowship of Postgraduate Medicine*; 1980 Feb 1;56(652):108–9.
40. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*; 1993.

41. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care*. 1996.
42. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Garbino JP. Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. Taylor & Francis; 2009 Jul 29;36(3):205–13.
43. Kiel LB, Hoegberg LCG, Jansen T, Petersen JA, Dalhoff KP. A Nationwide Register-Based Survey of Baclofen Toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Nov 22;116(5):452–6.
44. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou SP, Dufour MC, Pickering RP. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991–1992 and 2001–2002. *Drug and Alcohol Dependence*. 2004 Jun;74(3):223–34.
45. Rupp CI, Beck JK, Heinz A, Kemmler G, Manz S, Tempel K, *et al*. Impulsivity and Alcohol Dependence Treatment Completion: Is There a Neurocognitive Risk Factor at Treatment Entry? *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Dec 19;40(1):152–60.
46. Cruz HG, Ivanova T, Lunn M-L, Stoffel M, Slesinger PA, Lüscher C. Bi-directional effects of GABAB receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nat Neurosci*. 2004 Jan 25;7(2):153–9.
47. Takahashi A, Schilit AN, Kim J, DeBold JF, Koide T, Miczek KA. Behavioral characterization of escalated aggression induced by GABAB receptor activation in the dorsal raphe nucleus. *Psychopharmacology*. 2012 Mar 7;224(1):155–66.
48. Baer E, Barré C, Fleury C, de Montchenu C, Garré J-B, Lerolle N, *et al*. Mechanical ventilation as an indicator of somatic severity of self-poisoning: implications for psychiatric care and long-term outcomes. *The British Journal of Psychiatry. The Royal College of Psychiatrists*; 2016 Mar 1;208(3):280–5.
49. Pommier P, Debaty G, Bartoli M, Viglino D, Carpentier F, Danel V, *et al*. Severity of Deliberate Acute Baclofen Poisoning: A Nonconcurrent Cohort Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Nov 20;114(4):360–4.
50. Franchitto N, Pelissier F, Lauque D, Simon N, Lancon C. Self-Intoxication with Baclofen in Alcohol-Dependent Patients with Co-existing Psychiatric Illness: An Emergency Department Case Series. *Alcohol and Alcoholism*. 2013 Dec 17;49(1):79–83.
51. Pape E, Roman E, Scala-Bertola J, Thivilier C, Javot L, Saint-Marcoux F, *et al*. Death of an Alcohol-Dependent Patient following Intentional Drug Intoxication: Implication of Baclofen? *Eur Addict Res*. 2014;20(6):300–4.
52. Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clinical Toxicology*. 2012 Feb 3;50(2):141–4.
53. Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus É, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, *et al*. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns---a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*.

Elsevier; 2014 Feb;24(2):192–9.

54. Hoppe-Roberts JM, Lloyd LM, Chyka PA. Poisoning mortality in the United States: comparison of national mortality statistics and poison control center reports. *Ann Emerg Med*. 2000 May;35(5):440–8.
55. Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M. GABAB receptors accentuate neural excitation contrast in rat insular cortex. *Neuroscience*. 2011 Dec;199:259–71.
56. Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J, Galvao T, Kielstein JT, Roberts DM, *et al*. Guidelines for Reporting Case Studies on Extracorporeal Treatments in Poisonings: Methodology. *Semin Dial*. 2014 May 29;27(4):407–14.
57. Pompili M, Baldessarini RJ. Risk of suicide and all-cause mortality after self-harm. *The Lancet Psychiatry*. Elsevier; 2015 Sep 1;2(9):769–70.
58. Haubenstock A, Hruby K, Jäger U, Lenz K. Baclofen (Lioresal R) Intoxication Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. Taylor & Francis; 2008 Sep 25;20(1):59–68.
59. Fraser AD, MacNeil W, Isner AF. Toxicological Analysis of a Fatal Baclofen (Lioresal) Ingestion. *Journal of Forensic Science*. ASTM International; 1991 Sep 1;36(5):1596–602.
60. De Giovanni N, d'Aloja E. Death due to baclofen and dipyrone ingestion. *Forensic Sci Int*. 2001 Nov 15;123(1):26–32.
61. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
62. Neely M, van Guilder M, Yamada W, Schumitzky A, Jelliffe R. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a non-parametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Therapeutic Drug Monitoring*. NIH Public Access; 2012 Aug 1;34(4):467–76.
63. Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al*. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatric Nephrology*. Springer-Verlag; 2007 Jul 31;22(10):1655–8.
64. Labat L, Goncalves A, Cleophax C, Megarbane B, Declèves X. Dosage du baclofène dans le plasma en chromatographie phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem : à propos d'un cas de surdosage. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2016 Sep;28(3):211–7.
65. Cleophax C, Goncalves A, Chasport C, de Beaugrenier E, Labat L, Declèves X, *et al*. Usefulness of plasma drug monitoring in severe baclofen poisoning. *Clinical Toxicology*. 2015 Sep 11;53(9):923–4.
66. Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics*. 1998 Jun;101(6):1045–8.

67. Faigle JW, Keberle H. The chemistry and kinetics of Lioresal. *Postgraduate Medical Journal*. 1972 Oct;48:Suppl5:9–13.
68. Efficacy and Safety of Baclofen for Maintenance of Abstinence in Alcohol Dependent Patients (ALPADIR) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; [cited 2016 Oct 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01738282>
69. Études Alpadir et Bacloville : le baclofène réduit la consommation d'alcool mais n'entraîne pas l'abstinence [Internet]. *lequotidiendumédecine*; [cited 2016 Oct 24]. Available from: http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2016/09/05/etudes-alpadir-et-bacloville-le-baclofene-reduit-la-consommation-dalcool-mais-nentraîne-pas-labstinence_824366
70. Weißhaar GF, Hoemberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath P, Eifinger F, *et al*. Baclofen intoxication: a “fun drug” causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012 Jun 23;171(10):1541–7.
71. Dias LS, Vivek G, Manthappa M, Acharya RV. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function. *Indian J Pharmacol*. 2011 Nov;43(6):722–3.
72. Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, *et al*. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med*. 2006 Jul 7;32(9):1423–7.
73. Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: Frequency, predictors, and outcomes. *Critical Care Medicine*. 2004 Jan;32(1):88–93.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: chronological distribution	13
Figure 2: Schematic pharmacokinetic model structure..	24
Figure 3: Goodness-of-fit plot of the pharmacokinetic model.....	28
Figure 4: Weighted residuals versus predictions, time and histogram of residuals.	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Demographic data and self-poisoning characteristics	16
Tableau II : Studies with renal replacement therapy in baclofen overdose.	27
Tableau III: Population pharmacokinetic parameters	28
Tableau IV: Mean $\pm$ SD of baclofen pharmacokinetic parameters and duration of intubation for patient with and without hemodialysis	29

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
ARTICLE 1	9
Abstract	9
1. Introduction.....	10
2. Materials & methods	11
1. Data analyzed	11
2. Control group	12
3. Statistical analyses:	13
3. Results.....	13
4. Discussion.....	17
ARTICLE 2	21
1. Abstract	21
2. Introduction.....	22
3. Materials and methods.....	23
1. Bibliographic search strategy	23
2. Case series	23
4. Results.....	25
5. Discussion.....	31
6. Conclusion	33
DISCUSSION	35
CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE	40
LISTE DES FIGURES	46
LISTE DES TABLEAUX	47
TABLE DES MATIERES.....	48
ANNEXES.....	I

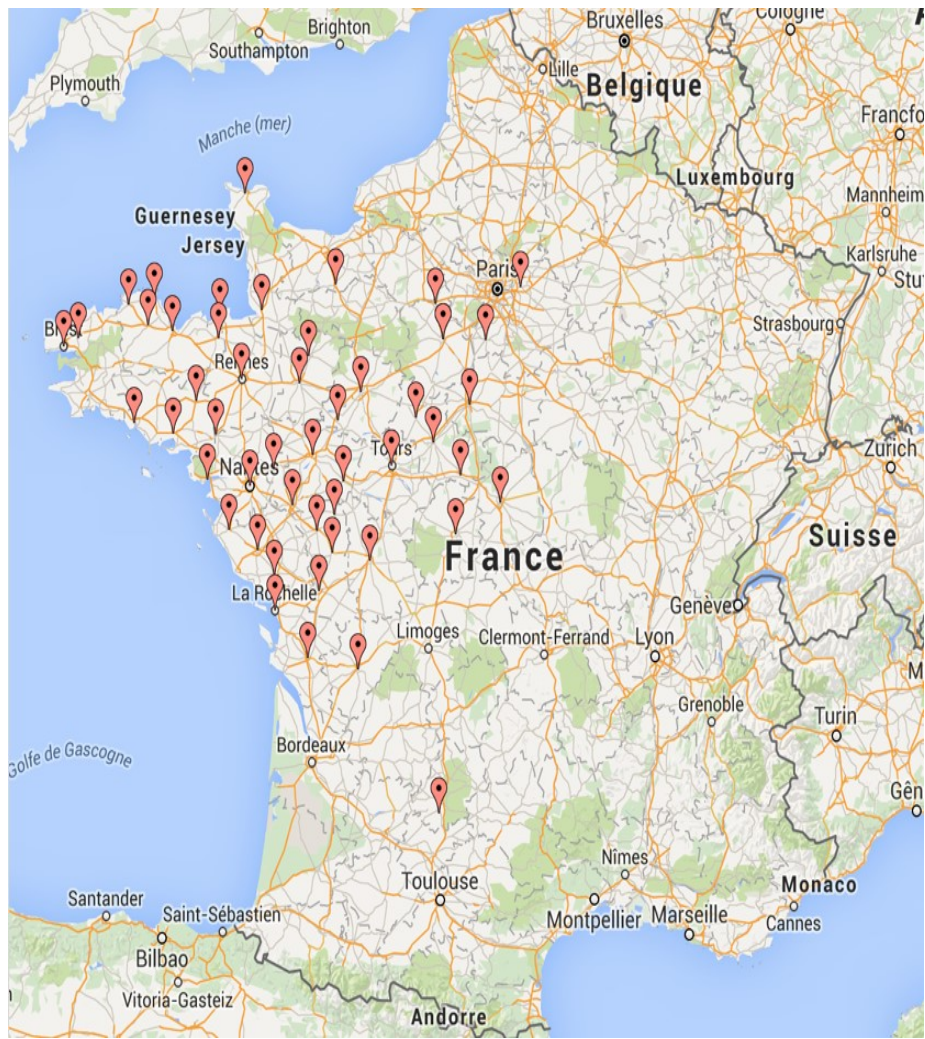
ANNEXES

Annexe I : Location of calls, and the related map of France (using google map)

Annexe II : Others biological particularities of the population

Annexe I : Location of calls, and the related map of France (using google map)

Location of calls	GCS < 13	GCS > 12
Alençon	2	0
Ancenis	1	0
Angers	22	14
Angoulême	1	0
Call without admission	0	3
Avranches	3	0
Blois	3	1
Bourges	0	2
Bressuire	0	1
Brest	9	1
Challans	0	2
Chartres	3	1
Châteauroux	2	5
Cherbourg	2	0
Cholet	2	1
Dinan	0	2
Dreux	2	0
Etampes	1	0
Falaise	0	1
Guingamp	1	0
La Roche-sur-Yon	1	3
La Rochelle	3	0
Lagny-sur-Marne	1	0
Landerneau	0	1
Lannion	1	2
Laval	3	2
Le Bailleul	0	1
Le Mans	4	3
Lorient	0	2
Luçon	0	1
Mayenne	0	4
Nantes	7	7
Niort	1	2
Orléans	1	0
Paimpol	0	1
Parthenay	0	1
Ploermel	1	2
Poitiers	5	0
Redon	1	0
Rennes	2	1
Romorantin	0	1
Saint-Brieuc	4	2
Saint-Malo	0	2
Saint-Nazaire	5	1
Saintes	1	0
Saintonge	1	0
Saumur	1	1
Thouars	0	1
Tours	6	0
Vannes	3	0
Vendome	0	1



Annexe II : Others biological particularities of the population

	Total (n=188)	GCS ≤ 12 (n=111, 59 %)	GCS > 12 (n=77, 41 %)	p
Blood Alcohol level, <i>g/dl : median(IQR)</i>	0 (0-1.31)	0 (0-1.22)	0 (0-1.52)	0.71
Serum Creatinine level, $\mu\text{mol/l}$: median (IQR)	61.5 (54-76)	61 (50-76)	65 (59-73)	0.93
Lactatemia, <i>mmol/l: median (IQR)</i>	NR	1.61 (1-2.8)	NR	
Serum CPK level, <i>UI/l: median (IQR)</i>	NR	326 (100.5-2521)	NR	
Dosage of Serum Baclofen Level, <i>n (%)</i>	35 (18.4%)	31 (27.4%)	4 (5.2%)	< 0.0001
Serum Baclofen level, <i>mg/l: median (min-max)</i>	2.7 (0-14.82)	3.24 (0.05-14.82)	0.32 (0-1.664)	0.00012

Vu, le Président du jury,
Pr Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,
Dr David BOELS

Vu, le Directeur de l'UFR,
Pr Virginie FERRE

Nom - Prénoms : BRUNET Marion et LEGER Maxime**Titre de la thèse : Intoxications volontaires au baclofène : présentation clinique et stratégie thérapeutique**
Etude multicentrique rétrospective au Centre antipoison Grand Ouest

Résumé de la thèse :

Introduction : Le manque d'un traitement efficace dans le maintien de l'abstinence éthylique a forcé les médecins à s'intéresser au baclofène. Derrière son efficacité, la sécurité de ce traitement est un enjeu, spécialement dans les cas d'intoxications. Nous avons étudié de manière rétrospective la morbidité et la mortalité associées aux intoxications au baclofène. Un intérêt particulier a été apporté aux sujets sans dysfonction rénale traités par épuration rénale.

Matériels & méthodes : Un cas a été déterminé comme une exposition volontaire au baclofène, avec ou sans symptômes, entre janvier 2008 et Décembre 2015. Cette étude était basée sur des données collectées au centre antipoison (CAP) d'Angers. Le taux de mortalité des intoxications au baclofène a été comparé avec les 31859 cas d'intoxications médicamenteuses volontaires (hors baclofène) déclarées au CAP d'Angers sur la même période. Les temps de demi-vies d'élimination ont été déterminés à l'aide d'un modèle pharmacocinétique.

Résultats : 190 cas d'intoxications ont été reportés, incluant deux décès à la prise en charge. 111 patients (59%) avaient un GCS ≤ 12 à l'admission et 77 avaient un GCS > 12 (41%). 80 patients nécessitaient de la ventilation mécanique (42,6%). Trois patients sont décédés en intra-hospitalier (mortalité hospitalière 1,6%, totale 2,6%). Les autres cas d'intoxications présentaient un taux plus faible d'intubation (6%) et de mortalité (0,1%). La demi-vie d'élimination spontanée déterminée pour 18 patients sans atteinte de la fonction rénale était de 3,93 h. Pour les six patients qui ont été traités avec de la dialyse, pour des raisons toxiques, mais sans atteinte rénale évidente, la demi-vie était de 4,08 h.

Conclusion : Le baclofène, prescrit à haute dose, peut entraîner des intoxications sévères, nécessitant fréquemment une intubation orotrachéale, et sont associés à un risque augmenté de décès. Devant l'absence d'efficacité sur l'élimination du toxique et sans bénéfice clinique démontré, l'épuration extra-rénale ne semble pas avoir un intérêt dans la prise en charge de ces intoxications.

MOTS CLÉS Baclofène, intoxication, morbidité, mortalité, épuration extra-rénale

JURY

Monsieur le Professeur Alain Pineau	Président
Monsieur le Docteur David Boels	Directeur
Monsieur le Professeur Nicolas Lerolle	Co-directeur
Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce	Membre
Monsieur le Professeur Pierre Asfar	Membre
Monsieur le Docteur Gaël Le Roux	Membre

Adresse des auteurs : Marion BRUNET 12 allée Georges Pompidou 49100 Angers
Maxime LEGER 7 rue du Canal 49100 Angers