



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉTUDE DE CAS

Décès d'une alcoolique chronique par baclofène dans un cadre suicidaire chez un sujet naïf

Suicidal death of a chronic alcoholic due to baclofen poisoning

Pascal Kintz^{a,b,*}, Carole Jamey^a, Annie Gérard^a,
Jean-Sébastien Raul^a

^a Institut de médecine légale, 11, rue Humann, 67000 Strasbourg, France

^b X-Pertise consulting, 84, route de Saverne, 67205 Oberhausbergen, France

Reçu le 31 mars 2015 ; accepté le 31 mars 2015

MOTS CLÉS

Baclofène ;
Intoxication ;
Sevrage alcoolique ;
Analyse ;
Cheveux

Résumé Initialement prescrit pour ses propriétés dans le traitement de la spasticité, le baclofène a été proposé depuis 2013 dans l'approche thérapeutique du sevrage alcoolique. Les auteurs rapportent le décès d'une femme de 35 ans, connue comme alcoolique chronique et qui aurait été traitée par baclofène. Elle a été découverte par sa mère étendue dans son lit. L'autopsie, pratiquée 2 jours après, n'a pas mis en évidence de lésion traumatique suspecte, à l'exclusion de stigmates d'épisodes de chutes rapportées quelques jours avant le décès (sous l'influence de l'éthanol). L'analyse toxicologique de référence a retrouvé une alcoolémie nulle, l'absence de tout stupéfiant et de médicament, à l'exclusion d'une exposition massive au baclofène. L'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem après simple précipitation par l'acétonitrile en présence de baclofène-d₄ utilisé comme standard interne a permis l'identification et la quantification du baclofène dans le sang périphérique à 4149 ng/mL. Il ne semble pas y avoir de redistribution, le sang cardiaque étant à 3980 ng/mL. L'analyse des cheveux par segmentation (3 × 2 cm), après incubation dans le méthanol, n'a pas permis d'identifier du baclofène, malgré une limite de quantification à 20 pg/mg, à l'opposé des informations communiquées par les enquêteurs.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Toxicologie Analytique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.kintz@wanadoo.fr (P. Kintz).

KEYWORDS

Baclofen;
Intoxication;
Alcoholism;
Alcohol abstinence;
Analysis;
Hair

Summary Baclofen has been widely prescribed in the treatment of spasticity. Since 2013, the drug has been approved as a novel pharmacotherapy for the treatment of alcoholism. The authors report the death of a 35-year-old woman, known as chronic excessive alcohol drinker, supposed to be under baclofen therapy. She was found by her mother, lying in her bed. The autopsy, performed 2 days after death, did not evidence traumatic wound, except some signs of drops that occurred some days before, under the influence of alcohol. Toxicological analyses demonstrated the absence of ethanol in blood, the absence of any drug of abuse and the presence of a large amount of baclofen. The drug was analysed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry after acetonitrile precipitation in presence of baclofen-d₄, used as internal standard. Baclofen tested positive in femoral blood at 4149 ng/mL, with no apparent drug redistribution, as the cardiac blood was tested at 3980 ng/mL. Massive concentration was found in urine (99,189 ng/mL), while bile (2747 ng/mL) did not show drug sequestration. The hair specimen was tested for baclofen after methanol incubation on 3 × 2 cm segment. The results (LOQ at 20 pg/mg) have indicated that the subject was not under baclofen therapy at the time of death, on the opposite to the claims of the police forces.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société Française de Toxicologie Analytique.

Introduction

Le baclofène, commercialisé sous la dénomination Lioréal®, est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il a été utilisé dans le traitement de la spasticité depuis de nombreuses années à des doses quotidiennes comprises entre 30 et 75 mg [1]. À la suite des travaux d'Ameisen [2], depuis mars 2014, le baclofène bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation dans le traitement du sevrage alcoolique. Pour cette indication, la posologie optimale est en moyenne à 145 mg/j.

Les concentrations sériques usuelles sont de l'ordre de 80 à 400 ng/mL, voire 600 ng/mL dans le cadre de la prise en charge de la spasticité, et des cas de toxicité ont été décrits à partir de 800 ng/mL [3]. À ce jour, très peu de données sont disponibles dans le sevrage alcoolique.

La concentration plasmatique maximale est atteinte 30 minutes à 1 h 30 après absorption. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du baclofène est de 30%. Le baclofène est métabolisé à 15% par désamination, puis éliminé par voie rénale à 85%, avec une demi-vie de 3 à 4 heures et un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale [4].

Le potentiel de dépendance du baclofène semble faible au regard de l'importance de la population traitée pour troubles addictifs. Le potentiel expérimental est proche des benzodiazépines, l'effet dopaminergique serait variable selon la dose. Il y aurait un risque potentiel à posologie faible (lorsque la dose nécessaire à l'inhibition méso-corticolimbique n'est pas encore atteinte). Le potentiel d'abus semble modéré. Il ne doit pas être confondu avec une prise augmentée en cas d'état maniaque ou hypomaniaque, un usage inapproprié, une prise d'extradoses utilisée en cas de situation au haut risque de rechute et une intoxication médicamenteuse volontaire. En raison de ses effets pharmacodynamiques, le baclofène peut induire un jeu pathologique. Les risques sont potentialisés par la grande accessibilité (50 000 à 100 000 utilisateurs détenteurs de stocks importants) [5].

Une recherche exhaustive le 24 mars 2015, en utilisant les mots clés « baclofen, poisoning, death, fatality » n'a trouvé que très peu de citations. Une référence ancienne, de 1991, rapporte un cas de décès après ingestion orale de Lioresal [6]. Plus récemment, le décès d'un patient alcoolodépendant a été publié [7].

Pour ces raisons, il nous a semblé utile de présenter le cas ci-dessous, issu de la routine médicojudiciaire de l'institut de médecine légale de Strasbourg.

Étude de cas

Selon les informations communiquées par les enquêteurs, Madame D., née en 1980, serait dépressive depuis deux ans et aurait été traitée pendant un certain temps par Solian® 400 mg, puis 200 mg/j ; ce traitement aurait été interrompu il y a environ un an.

L'intéressée serait connue comme étant alcoolique chronique et serait traitée par baclofène. Dans la journée du 31 janvier 2015, elle aurait consommé 20 comprimés de baclofène dosés à 200 mg.

Elle aurait été découverte dans la nuit suivante par sa mère vers 3–4 heures du matin, étendue dans son lit. La mère aurait rapporté que sa fille ne respirait plus et qu'elle aurait visualisé un écoulement sanguinolent par la bouche. À l'arrivée du Smur, il était mentionné selon la fiche de liaison que Madame D. était en arrêt cardiorespiratoire avec asystolie, sans signe positif de mort. Une réanimation cardiopulmonaire était débutée avec 5 mg d'adrénaline. La réanimation aurait perduré 20 minutes. Il était mentionné une pâleur extrême du corps avec une pâleur des conjonctives et des muqueuses et du sang frais dans l'estomac. Les services de secours évoquaient une possible association d'une intoxication médicamenteuse volontaire ainsi qu'une dépression plaquettaire liée à l'intoxication au baclofène.

Les enquêteurs rapportent un épisode de chute en forêt quelques jours avant le décès où une voisine aurait retrouvé l'intéressée ivre avec une bouteille de rhum blanc et de coca

Décès d'une alcoolique chronique par baclofène

118 en fin d'après-midi. La voisine l'aurait ramenée chez elle et
119 elle décrit qu'elle aurait chuté à plusieurs reprises.

120 Les opérations d'examen externe, de scanographie et
121 d'autopsie médico-légale ont permis de mettre en évidence
122 les éléments suivants :

- 123 • l'absence de lésion cutanée traumatique suspecte,
124 notamment pas de lésion évocatrice de préhension
125 manuelle ou de plaie de défense ;
- 126 • l'absence de lésion évocatrice d'une agression à caractère
127 sexuel ;
- 128 • la présence de lésions cutanées traumatiques de la face et
129 des genoux dont la localisation et la coloration apparais-
130 saient compatibles avec les épisodes de chutes rapportés
131 en forêt quelques jours avant le décès ;
- 132 • on note la présence d'une congestion multiviscérale non
133 spécifique d'une cause de décès, avec notamment un
134 œdème congestif massif des poumons.

135 À l'issue de ces opérations, il n'avait pas été retrouvé de
136 cause clairement identifiée au plan macroscopique permet-
137 tant d'expliquer le décès qui pouvait être d'origine toxique
138 ou médicale. Le dossier était à compléter par des analyses
139 toxicologiques et anatomopathologiques complémentaires.

140 **Analyse du baclofène**

141 Le baclofène a été analysé par chromatographie en phase
142 liquide couplée à la spectrométrie de masse (electrospray
143 positif) après préparation minimaliste de type précipita-
144 tion. À 0,1 mL de fluide (sang cardiaque, sang périphérique,
145 urines, bile et contenu gastrique) sont additionnés 20 ng
146 de baclofène-d₄ utilisé comme standard interne et 0,6 mL
147 d'acétonitrile additionné de 1 % d'acide formique. Après agi-
148 tation et centrifugation, le surnageant est évaporé à sec,
149 puis l'extrait repris dans la phase mobile.

150 Après décontamination par 2 bains de dichlorométhane,
151 les cheveux (44 cm de long, couleur brune) ont été analysés
152 sous forme de 3 segments de 2 cm après incubation dans le
153 méthanol.

154 La séparation est réalisée sur une colonne
155 BEH C18 *Acquity* (1,7 μm, 2,1 × 100 mm) en utilisant
156 une phase mobile constituée d'acide formique et de
157 méthanol. Les transitions retenues sont les suivantes :
158 m/z 213,9 > 150,7, 213,9 > 178,7 et 213,9 > 196,8 pour le
159 baclofène et 218,0 > 154,9 pour le baclofène-d₄.

160 Les autres investigations toxicologiques sont de type
161 standard : éthanol par Head-Space GC/FID, substances
162 volatiles et cyanures par Head-Space GC/MS, criblage immu-
163 nochimique par Elisa (Allere), criblage médicaments et
164 stupéfiants par LC/DAD, GC/MS et LC/MS-MS.

165 **Résultats et discussion**

166 Les intoxications aiguës par baclofène sont rares. La lit-
167 térature relate peu de cas d'intoxications et fait état de
168 coma parfois profond avec dépression respiratoire, état de
169 délire et crises épileptiques. Les signes de l'intoxication
170 sont digestifs et nerveux : hypersalivation, vomissements et
171 somnolence. Puis dans les cas graves, on note hypotension,

Tableau 1 Distribution du baclofène après intoxication volontaire par 4 g de produit.

Matrice	Concentration
Sang périphérique	4149 ng/mL
Sang cardiaque	3980 ng/mL
Urines	99 189 ng/mL
Bile	2747 ng/mL
Contenu gastrique	127 149 ng/g
Cheveux, 3 × 2 cm	< 20 pg/mg, quel que soit le segment

172 tremblements, coma, convulsions. Le surdosage peut mimer
173 une mort cérébrale, compliquant la prise en charge [8].

174 La victime aurait consommé 4 g de baclofène. La concen-
175 tration dans le sang périphérique était de 4149 ng/mL. Dans
176 le sang cardiaque, elle était de 3980 ng/mL, soit sensible-
177 ment la même valeur. Dans ces conditions, il n'y a pas
178 lieu, à ce stade, de considérer la redistribution comme
179 un problème pour le baclofène. Il n'y a pas d'information
180 complémentaire dans la littérature.

181 Malgré l'utilisation d'une simple précipitation par
182 l'acétonitrile pour extraire le baclofène, les chromato-
183 grammes ne sont pas perturbés, essentiellement du fait de
184 concentrations circulantes élevées. La Fig. 1 est le chroma-
185 togramme d'un extrait de sang périphérique.

186 La distribution du baclofène dans les différentes matrices
187 biologiques est donnée dans le Tableau 1. La très forte
188 concentration dans le contenu gastrique objective la voie
189 orale comme voie d'introduction du baclofène, mais aussi
190 un important réservoir de produit non encore distribué. Le
191 résultat des cheveux est surprenant. Les enquêteurs avaient
192 annoncé que la victime était traitée par le baclofène. Il
193 semble qu'il n'en soit rien, puisque le médicament n'a
194 pas été retrouvé dans les 3 segments proximaux. Bien qu'il
195 n'existe pas de référentiel sur l'identification du baclofène
196 dans les cheveux, la préparation par extraction méthano-
197 lique est universelle [9] et aurait dû permettre sa mise en
198 évidence.

199 La concentration sanguine observée est tout à fait super-
200posable aux rares concentrations décrites dans la littérature
201 (Tableau 2).

202 Le reste des investigations toxicologiques est sans parti-
203 cularité : alcoolémie nulle, alcoolurie à 0,14 g/L, cyanures
204 inférieurs à 80 ng/mL, carboxyhémoglobémie à 5,7%,
205 absence de tout autre médicament, pas de stupéfiant, pas
206 de substance volatile.

Tableau 2 Concentrations létales de baclofène rappor- tées dans la littérature.

Concentration (ng/mL)	Références
4149 (sang périphérique)	Notre cas
17 000 (sérum)	[6]
3300 (plasma antemortem)	[7]
106 000 (sang)	[10]
2700 et 14 800 (2 cas, plasma antemortem)	[11]

Pour citer cet article : Kintz P, et al. Décès d'une alcoolique chronique par baclofène dans un cadre suicidaire chez un sujet naïf. *Toxicologie Analytique & Clinique* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2015.03.110>

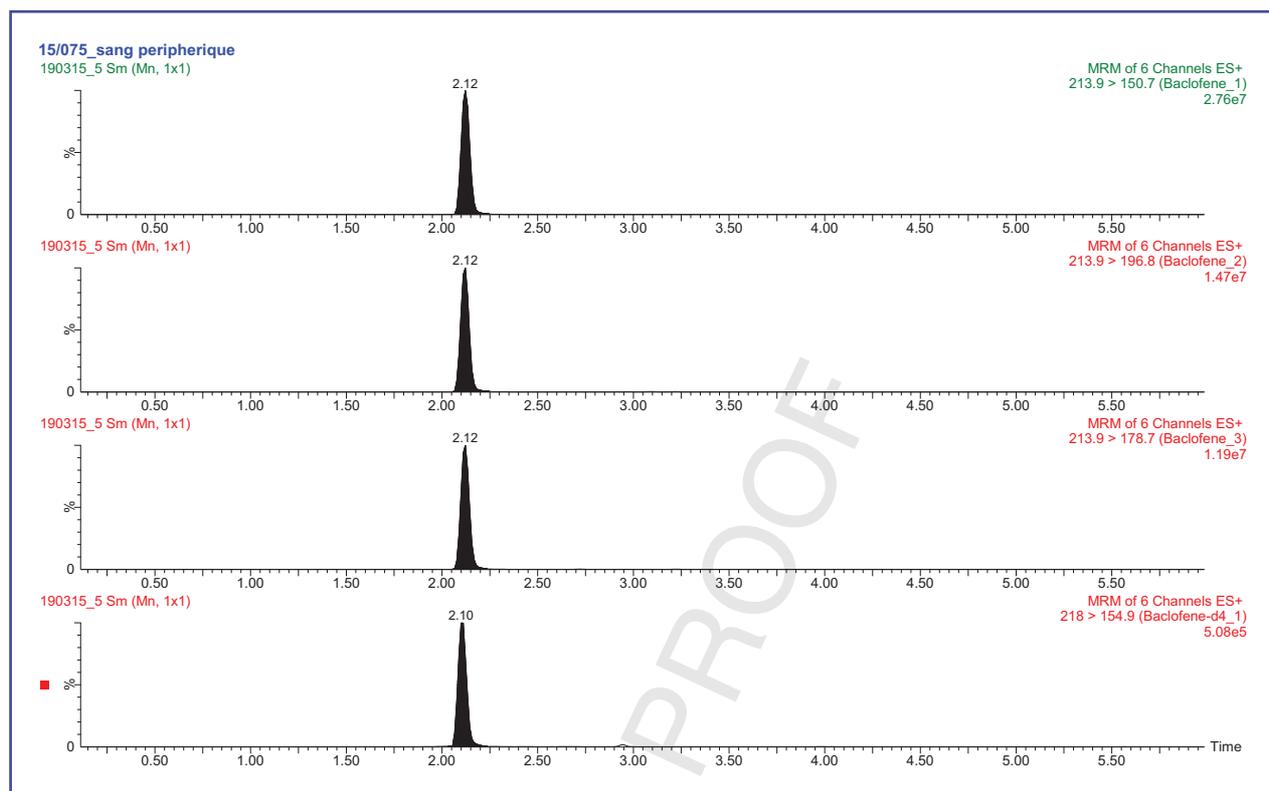


Figure 1. Chromatogramme en mode MRM obtenu après extraction dans le sang périphérique. La concentration de baclofène était de 4149 ng/mL. En haut, 3 transitions du baclofène, en bas, 1 transition du baclofène-d₄.

Conclusion

Malgré une prescription en hausse, l'intoxication fatale par baclofène semble tout à fait exceptionnelle. Les analyses toxicologiques ne sont pas compliquées à mettre en place et une recherche systématique du médicament devrait être réalisée pour chaque expertise.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Iannetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006;34:1–6.
- [2] Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose of baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005;40:147–50.
- [3] Lanoux T, Lebrun D, Andreu P, Just B, Mateu P. Baclofen poisoning. *Toxicol Anal Clin* 2014;26:206–7.

- [4] Bodeau S, Cheyroux A, Presne C, Knapp A, Masmoudi K, Gras V, et al. Baclofène et encéphalopathie : à propos d'un surdosage chez un patient insuffisant renal. *Toxicol Anal Clin* 2014;26:27–31.
- [5] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c21c78fd096affbb0ead7f24b6c8e875.pdf, site consulté le 24 mars 2015.
- [6] Fraser AD, MacNeil W, Isner AF. Toxicological analysis of a fatal baclofen (Lioresal) ingestion. *J Forensic Sci* 1991;36:1596–602.
- [7] 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;20:300–4.
- [8] Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol* 2012;50:141–4.
- [9] Kintz P. Drugs in hair. In: Siegel JA, Saukko PJ, editors. *Encyclopedia of Forensic Science*. Waltham: Academic Press; 2013. p. 360–4.
- [10] De Giovanni N, d'Aloja E. Death due to baclofen and dipyrone ingestion. *Forensic Sci Int* 2001;123:26–32.
- [11] Boels D, Garnier A, Le Roux G, Bruneau C, Lelievre B, Deslandes G, et al. Baclofène et conduite suicidaire : étude retrospective au CAPTV d'Angers de janvier 2008 à décembre 2013. In: *Communication présentée au 23^e congrès de la Société française de toxicologie analytique et 53^e congrès de la Société de toxicologie clinique*. 2015.