

COMMUNICATION

Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville

MOTS-CLÉS : BACLOFENE. ALCOOLISME/TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. MÉDECINE GÉNÉRALE

Is baclofen an efficient treatment for alcoholism? Bacloville study.

KEY-WORDS: BACLOFEN. ALCOHOLISM/DRUG THERAPY. PRACTICE, GENERAL

Philippe JAURY *, Stéphanie SIDORKIEWICZ **, Jean-Roger LE GALL **

Philippe Jaury déclare des liens d'intérêt avec : Ethypharm, Lundbeck, Novartis, Polpharma, Bouchara, Indivior.

RÉSUMÉ

Le baclofène, agoniste des récepteurs GABA B, est prescrit depuis 40 ans pour le traitement de la spasticité à une posologie de 30 à 80 mg par jour. Depuis 2005 de hautes doses de baclofène sont utilisées en France dans l'alcoolodépendance, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En 2014 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est promulguée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Bacloville est une étude multicentrique (60 médecins généralistes), randomisée en double aveugle baclofène versus placebo chez des buveurs à haut risque (selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé) (OMS) pendant un an. C'est une étude pragmatique basée sur la réduction des risques. Pour le critère principal (consommation à bas risque au 12^e mois) il y a 56,8 % de succès avec le baclofène et 35,8 % avec le placebo ($p=0,003$). Il

* Professeur d'Université, Département de Médecine Générale, Université Paris Descartes. Coordonnateur National de l'étude Bacloville.

** Chef de Clinique, Département de Médecine Générale, Université Paris Descartes.

*** Professeur d'Université, Membre du Comité Scientifique de l'étude Bacloville, Membre de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur Philippe JAURY, Université Paris Descartes, Département de Médecine Générale, 24 rue du Fb St Jacques, 75014 Paris ; e-mail : philippe.jaury@parisdescartes.fr

Article reçu le 14 mars 2017, accepté le 15 mai 2017

y a plus d'effets indésirables dans le bras baclofène en comparaison avec le bras placebo, la plupart étant modérés et bien tolérés. Vu les méfaits de l'alcool le rapport bénéfice risque est en faveur du baclofène.

SUMMARY

Baclofen, an agonist of the gamma-aminobutyric acid B receptor, has been prescribed for more than 40 years for the treatment of spasticity at doses between 30 and 80 mg/d. Since 2005 high dose baclofen is used in France for the treatment of alcohol dependence first off label then since 2014 with a recommendation from the French Health Safety Agency. The Bacloville trial is a multicenter (60 GP practices), randomized, placebo controlled, double-blind, pragmatic risk reduction study in heavy drinkers carried out entirely in the general practice over a one year period. The primary end point data showed that 56.8% of the baclofen treated group achieved WHO criteria low risk alcohol consumption at 1 year compared to 35.8% of the placebo group, ($p=0.003$). Baclofen induces more adverse effects compared to placebo, most of them moderate, and well tolerated. Having in mind the damage due to alcohol consumption the benefit risk is in favor of baclofen.

INTRODUCTION

L'alcoolisme est un problème mondial majeur de santé publique. En France cela concerne environ 6 millions de personnes dont 2 millions de dépendants et il y a un mort toutes les 12 minutes soit 49 000 morts annuels en rapport avec l'alcool [1]. Les prises en charge et traitements existants permettent d'obtenir environ 20 à 30 % de patients abstinents à un an.

Le baclofène a conforté un nouveau paradigme dans la prise en charge des patients ayant un problème avec l'alcool : l'abstinence n'est plus une obligation et ce, dans un contexte de réduction des risques. Ce paradigme s'accorde avec les critères de l'OMS qui définit les niveaux de risques en fonction des consommations [2].

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale utilisé depuis 1974 dans les contractures spastiques (d'origine centrale, comme dans la sclérose en plaque et dans des affections médullaires). C'est un agoniste du récepteur GABA-B qui diminue la libération de dopamine dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale (dit « circuit de la récompense ») [3, 4]. Les agonistes diminuent voire suppriment les réponses conditionnées aux substances (alcool, cocaïne, méthamphétamine, morphine, héroïne, nicotine, voire à la nourriture dans le « binge eating » ...).

Le « craving » (besoin irrépressible) [5, 6] a fait son entrée dans le « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* » (DSM 5) [7] comme un des 11 critères de l'item « *substance-use disorder* ». Il est maintenant considéré comme un élément majeur de l'usage compulsif des substances et donc comme une cible privilégiée des traitements de l'addiction [6] et de la prévention des rechutes [8, 9].

Utilisé pour la première fois en 1993 chez des patients ayant des problèmes d'alcool, le baclofène se montra supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression [10]. Puis à partir de 2000, de nombreuses études ont été publiées pour étudier son efficacité dans l'alcoolisme.

L'ÉTUDE BACLOVILLE [11] (Promoteur APHP)

Description, méthodologie

C'est une étude financée en partie par l'État (PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique de 2011) et un donateur privé et a été promue par l'Assistance Publique — Hôpitaux de Paris. La recherche a été autorisée par l'ANSM et a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France II.

Bacloville est une étude multicentrique nationale (60 centres regroupés en 8 pôles régionaux), pragmatique, thérapeutique (phase II b), randomisée en double aveugle, en soins premiers, évaluant l'efficacité et la sécurité du baclofène jusqu'à 300 mg/j versus placebo pendant 1 an dans la prise en charge des patients avec une consommation d'alcool à haut risque selon les critères de l'OMS (plus de 60 g/j chez l'homme et plus de 40 g/j chez la femme). Bacloville a été conçue comme une étude pragmatique pour la réduction des risques.

L'objectif principal de cette étude était de montrer l'efficacité du baclofène comparé au placebo, sur la proportion des patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle le 12^e mois de l'étude, selon les recommandations de l'OMS [2]. Le faible niveau de risque étant une consommation de 20 g d'alcool maximum par jour pour une femme et de 40 g pour un homme. Les consommations étant celles déclarées par le patient, transcrites chaque jour dans son carnet de suivi. L'analyse a été faite en ITT (Intention de Traiter).

Les principaux objectifs secondaires étaient l'évolution de la consommation moyenne mensuelle d'alcool des patients et du nombre de jours d'abstinence sur un an.

Les effets indésirables ont été classés selon la classification internationale *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Comme pour toute étude pragmatique, les *critères d'inclusion* ont été très larges. Pouvait être inclus tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool, avec une consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois selon les critères OMS [2] et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque, volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée. Le patient pouvait être non sevré ou sevré depuis moins d'un mois. Les *critères de non inclusion* étaient réduits au maximum pour être « dans la vraie vie » : ne pouvaient pas être inclus un patient prenant du baclofène ou ayant déjà pris du baclofène, une patiente enceinte, allaitant, un patient sans domicile fixe, un patient sans couverture sociale et un

patient incapable de remplir correctement le carnet de suivi pendant un an. Pour les patients ayant une pathologie psychiatrique sévère (psychose, schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance, ou ayant une pathologie organique sévère pouvant compromettre le suivi, l'investigateur, qui connaissait son patient, décidait ou non de l'inclusion.

Le produit (baclofène ou placebo) a été donné pour un maximum de 52 semaines consécutives. Les 3 premiers jours, les patients recevaient le produit à la dose de 5 mg 3 fois par jour (mais cela pouvait être en 4, voire 5 prises). La dose maximum autorisée était de 300 mg/j. L'augmentation des doses était libre même s'il y avait un schéma proposé (augmentation de ½ comprimé tous les 3 jours au début de la titration). Il n'était pas nécessaire d'arrêter de boire. En cas d'intolérance il était possible de diminuer les doses, de faire des paliers plus longs puis éventuellement de réaugmenter plus lentement. En cas de succès le patient pouvait diminuer le traitement voire l'arrêter. Certains patients ayant arrêté le traitement de l'étude ont reçu du baclofène « en ouvert » pendant l'étude et sont considérés comme des échecs. Les patients décédés pendant l'étude sont considérés comme des échecs si leur décès peut être attribué à l'alcool.

Le plan d'analyse statistique permettant des imputations pour gestion des données manquantes [12, 13] a été validé par 3 experts indépendants ¹. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.2.2. L'imputation multiple a été réalisée à l'aide du package mice. Les modèles GEE (*Generalized Estimating Equation*) ont été réalisés à l'aide de la fonction geeglm (*Gaussian linear models*) du package geepack. Les modèles linéaires mixtes ont été faits à l'aide de la fonction lme du package nlme (*Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*).

Résultats de Bacloville

La figure 1 représente le diagramme de flux (« flow chart »). Trois cent vingt patients ont été randomisés (162 dans le bras baclofène et 158 dans le bras placebo). La médiane d'âge des patients est de 48 ans (23-65) dans les 2 bras dont 70 % d'hommes. La moyenne journalière de consommation d'alcool avant inclusion était de 128 g/j dans le bras baclofène et 129 g/j dans le bras placebo. Vingt-sept patients fument régulièrement du cannabis, quatre prennent régulièrement de la cocaïne, deux de l'héroïne. Vingt patients (11/9) sont sous buprénorphine et dix-sept sous méthadone (11/6). Vingt-trois patients ont des addictions comportementales. Vingt-deux patients sont bipolaires (13/9). Chez 61,9 % des patients il existe un alcoolisme familial et 31,8 % des patients ont subi un traumatisme dans l'enfance ou l'adolescence.

Le critère principal de jugement est la consommation moyenne journalière durant le 12^e mois avec le succès défini comme la consommation à bas risque ou l'abstinence. En cas d'information manquante au sujet de la consommation d'un patient, les

¹ Prs B. Falissard (Paris XI), G. Chatellier (Paris V) et K. Witkiewitz (Dpt of Psychology, University of New Mexico).

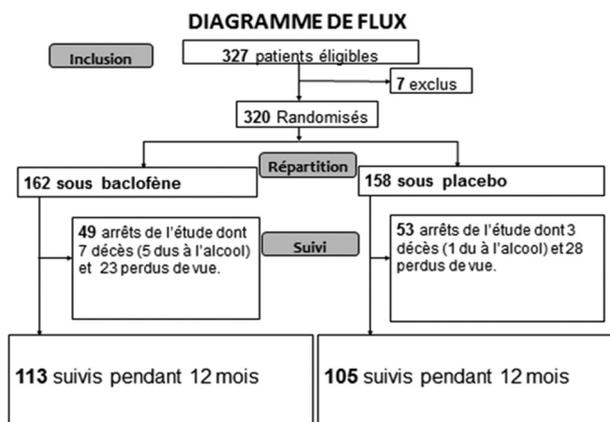


FIG. 1. — Diagramme de flux

données ont été imputées. La comparaison du baclofène versus placebo (prenant en compte la corrélation intra-centre, 95 % IC = intervalle de confiance à 95 % avec imputations des données) donne comme résultat *56,8 % de succès avec le baclofène versus 35,8 % de succès avec le placebo* soit une différence absolue de 21 % (rapport des risques 1,59 (1,17 ; 2,15). Dans le bras A (baclofène) la médiane des doses est de 180 mg/j. Le Test de Wald pour l'estimation combinée du rate ratio donne un p à 0,003. En concordance avec le plan d'analyse statistique deux analyses de sensibilité ont été faites et corroborent le résultat.

Les principaux critères secondaires sont en faveur du baclofène sans atteindre la significativité sauf pour la moyenne des jours d'abstinence où la différence est significative à chaque temps de mesure pendant les 12 mois.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables rapportés les plus fréquents furent la somnolence (63 % dans le bras baclofène et 52 % dans le bras placebo), l'asthénie (60 % / 39 %), l'insomnie (43 % / 44 %), l'hyperhydrose (35 % / 30 %), les vertiges (40 % / 25 %), les nausées (33 % / 27 %), les perturbations de l'attention (33 % / 23 %), les paresthésies (31 % / 23 %), les atteintes de la mémoire (27 % / 22 %), les céphalées (28 % / 22 %) et l'humeur dépressive (25 % / 18 %).

Sur l'ensemble des patients ayant eu un évènement indésirable (93 % / 87 %) il n'y avait pas de différence significative ($p = 0,06$) entre les 2 groupes.

Par contre les effets indésirables graves (EIG) (principalement insomnie, somnolence, dépression et beaucoup plus rarement hallucinations et états hypomaniaques..) ont été plus fréquents dans le bras baclofène (44 % / 31 % soit $p = 0,015$). Pour les patients ayant eu au moins un EIG potentiellement relié au traitement (19 % / 7 %) la différence est aussi significative ($p = 0,002$). Aucun décès n'a été imputé au baclofène et la différence du nombre de décès dans les 2 bras de l'étude n'est pas significative.

DISCUSSION

Afin de discuter les résultats, il convient de revenir sur les études publiées antérieurement. En 2000 une première étude positive est publiée avec du baclofène prescrit à la dose de 30 mg/j [14]. En 2004 un médecin alcoolodépendant, se fondant sur des expérimentations animales montrant que le baclofène est un médicament pouvant supprimer la dépendance à l'alcool avec un effet dose dépendant [15-17] a expérimenté sur lui-même le baclofène à haute dose (270 mg/j). Son abstinence a été obtenue sans sevrage préalable [18]. Ce médecin a publié son expérience en 2008 dans un livre grand public [19] entraînant un engouement des médias et des patients.

Ultérieurement de nombreuses études avec de faibles doses de baclofène (moins de 60 mg/j) ont été publiées, avec des résultats souvent positifs pour le critère principal (cf. tableau I) [14, 20-29]. Puis des succès sur des cas isolés (« case report ») ont été rapportés avec de fortes doses de baclofène, jusqu'à 270 mg/j [18, 30-32]. À partir de 2010 des suivis de cohortes avec l'utilisation de hauts dosages ont eu des résultats positifs (cf. tableau II) [33-39].

TABLEAU I. — Études Baclofène : doses allant jusqu'à 60 mg/j

| Étude | Dose | Nb patients et type étude | Durée du traitement | Résultats critère principal |
|-----------------------|---------------|-----------------------------------|----------------------------|--|
| Addolorato, 2000 (14) | 30 mg | 10 | 1 mois | Positif |
| Addolorato, 2002 (20) | 30 mg | 39 (20 Baclofène/19 Placebo) | 1 mois | Positif (70 %/21 %) |
| Flannery, 2004 (21) | 30 mg | 12 | 3 mois | Positif |
| Addolorato 2007 (22) | 30 mg | 84 (42 B/42 P) | 3 mois | Positif (71 %/29 %) |
| Garbutt 2010 (23) | 30 mg | 80 (40 B/40 P) | 3 mois | Négatif |
| Addolorato 2011 (24) | 30/60 mg | 42 (14 B 30 mg/14 B 60 mg/14 P) | 3 mois | Positif, effet dose/réponse |
| Morley, 2014 (25) | 30/60 mg | 42 (14 B 30 mg/14 B 60 mg /14 P) | 3 mois | Négatif |
| Ponizovsky, 2015 (26) | 50 mg | 64 (32 B/32 P) | 3 mois | Négatif |
| Shukla, 2015 (27) | Jusqu'à 60 mg | 348 baclofène 201 acamprostate | Rétrospective (Max 6 mois) | Positif (baclofène >acamprostate / 1ère réalcoolisation) |
| Gupta, 2016 (28) | 30 mg | 80 b/75 placebo (benfotiamine) | 3 mois | Positif |
| Rozatkar, 2016 (29) | 40 mg | 113 (rétrospectif) | 1 mois | Positif |

TABLEAU II. — suivi de cohortes : doses de baclofène jusqu'à 630 mg/j

| Étude | N | Durée du traitement | Doses | Résultats critère principal à la fin du traitement |
|-------------------------------------|-----|---------------------|---------------------------------|--|
| Ameisen et de Beurepaire, 2010 (33) | 60 | 6 mois | Jusqu'à 330 mg | 66 % abstinent |
| Gache, 2010 (34) | 54 | 1 an | Jusqu'à 275 mg | 48 % abstinent |
| Dore, 2011 (35) | 13 | 4-27 mois | Jusqu'à 275 mg | 62 % abstinent |
| Rigal, Jaury 2012 (36) | 132 | 1 an | Jusqu'à 400 mg (moyenne 129 mg) | 80 % : abstinent (59 %) ou bas risque (21 %) (≤ 20 g/j chez la femme et ≤ 40 g/j chez l'homme selon l'OMS). |
| de Beurepaire, 2012 (37) | 100 | 2 ans | Jusqu'à 330 mg | 62 % Abstinent ou bas et moyen risque (OMS) |
| de Beurepaire 2014 (38) | 17 | 1 an | De 300 mg à 630 mg | 70,6 % abstinent ou bas risque |
| Rigal, Jaury 2015 (39) | 116 | 1 an | Jusqu'à 400 mg (moyenne 159 mg) | 68 % Abstinent ou bas risque (OMS) |

Enfin, plus récemment, quatre études contrôlées randomisées ont été menées en double aveugle versus placebo. Toutes sauf Bacloville avaient comme critère d'inclusion et comme critère principal de jugement l'abstinence. Toutes avaient une durée de traitement (4 à 6 mois) inférieure à Bacloville (1 an). Deux d'entre elles ont utilisé des doses limitées à 150 ou 180 mg/j avec des résultats négatifs [41, 42]. Deux autres études dont Bacloville ont utilisé des doses plus importantes jusqu'à 270 à 300 mg/j, avec des résultats positifs [40, 11] (cf. tableau III).

TABLEAU III. — études randomisées versus placebo à haut dosage de baclofène

| Étude | Nb de patients | Durée du traitement | Doses | Résultat critère principal |
|--------------------------------|--|---------------------|---|----------------------------|
| Müller (2015) (Baclad) (40) | 56 patients sevrés (28b/28p) | 6 mois | Jusqu'à 270 mg (dose moyenne 180 mg) | positif |
| Beraha (2016) (41) | 151 patients sevrés (62p/31 à 30 mg/58 à 150 mg) | 4 mois | 150 mg (dose moyenne 94 mg bras baclofène à 150 mg) | négatif |
| Reynaud (2016) (Alpadir) (42) | 320 patients sevrés (158b/162p) | 6 mois | 180 mg | négatif |
| Jaury (2016) (Bacloville) (11) | 320 patients non sevrés (162b/158p) | 1 an | Jusqu'à 300 mg (médiane bras baclofène 180 mg) | positif |

Ces résultats semblent confirmer la nécessité d'utiliser des dosages élevés pour obtenir une efficacité chez certains patients : dans notre étude la médiane des doses utilisées est 180 mg/j.

Mais il est important de souligner que les patients devaient noter au jour le jour tout ce qui leur arrivait, du furoncle aux hallucinations en passant par les rhumes et lumbago. Il y a donc eu de nombreux effets indésirables rapportés. Ils sont dans l'ensemble connus et conformes au profil de tolérance du baclofène [36]. Ils nécessitent cependant probablement une formation des médecins. Mais compte tenu des méfaits de l'alcool [1], le rapport bénéfice-risque reste en faveur du baclofène.

La principale limite de l'étude Bacloville est la mise sous baclofène de 76 patients en ouvert, ce qui rend, en intention de traiter (ITT), les critères secondaires difficilement interprétables. De plus, les patients devant remplir chaque jour pendant un an leur carnet de suivi, il y a de nombreuses données manquantes malgré tout le travail des investigateurs. Cette limite peut être expliquée en partie par la difficulté de remplir les carnets pendant un an par des patients souvent en grande souffrance. La gestion des données manquantes dans Bacloville a été réalisée en accord avec les recommandations de la littérature dans le domaine des essais thérapeutiques dans l'alcoolisme [12, 13]. Les deux études de sensibilité prévues dans le plan d'analyse statistique, ont corroboré les résultats et permettent de valider les imputations.

Une des forces de l'étude est son approche pragmatique. Par ailleurs, elle montre la faisabilité d'une recherche interventionnelle thérapeutique multicentrique en double aveugle avec placebo en milieu ambulatoire, et d'une prise en charge des patients alcoolodépendants par les médecins généralistes.

On peut s'interroger sur le taux important de succès du placebo (35,8 %). Ce résultat peut éventuellement être dû à la forte demande des patients pour recevoir un traitement de baclofène (et donc leur motivation) mais également à la qualité de la prise en charge et du suivi qui ont été réalisés par leur médecin qui les connaît bien.

CONCLUSIONS

Le baclofène permet de façon efficace la prise en charge de plus d'un patient sur deux ayant des problèmes d'alcool. Il n'est plus exigé, avec ce traitement, l'abstinence ce qui permet à plus de patients d'accepter d'être suivis. La prescription de baclofène avec une augmentation très progressive des doses et la gestion d'effets indésirables fréquents est une prise en charge difficile. Chez certains patients, les doses de baclofène doivent être suffisamment élevées pour que la molécule soit efficace. L'étude Bacloville suggère qu'il faut probablement monter au-dessus de 180 mg/j pour ces patients.

Les auteurs remercient toute l'équipe Bacloville (URC, DRCD, AGEPS), les 60 investigateurs, les 327 patients ayant accepté de participer à l'étude, JP.M et le Pr Olivier Ameisen†.

RÉFÉRENCES

- [1] Guerin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013;23:588-93.
- [2] WHO. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. Geneva: World Health Organisation.2000.
- [3] Bechtolt AJ, Cunningham CL. Ethanol-induced conditioned place preference is expressed through a ventral tegmental area dependent mechanism. *Behav Neurosci*. 2005;119:213-23.
- [4] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychophar*. 2010;35:217-38.
- [5] Childress A.R, Franklin T, Listerud J, Acton P, and O'Brien C.P.: Neuroimaging of cocaine craving states: Cessation, stimulant administration, and drug cue paradigms. *Neuropsychopharmacology: Fifth Generation of Progress*. 2002;1575-1590.
- [6] Tiffany ST, Wray JM. Clinical significance of drug craving. *NY Acad Sci*. 2012;1248:1-17.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition. DSM Library;2013.
- [8] Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, et al. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/359 receptor availability: a combined [18F] DOPA and [18F] DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1515-20.
- [9] Oslin DW, Cary M, Slaymaker V, Collieran C, Blow FC. Daily ratings measures of alcohol craving during an inpatient stay define subtypes of alcohol addiction that predict subsequent risk for resumption of drinking. *Drug Alcohol Depend*. 2009;103:131-6.
- [10] Krupitsky E. M., Burakov A. M., Ivanov V. B., Krandashova G. F., Lapin I. P., Grinenko A. J., et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend*. 1993;33,157-163.
- [11] Jaury P, Porcher R, Le Gall JR, de Beaurepaire R, Sidorkiewicz S, Treluyer JM, et al. Clinical efficacy study of high dose baclofen in reducing alcohol consumption in high-risk drinkers: The Bacloville study. ISBRA, Berlin, 2016.
- [12] Witkiewitz, K., Finney, J., Harris, A., Kivlahan, D., & Kranzler, H. Recommendations for the design and analysis of treatment trials for alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015;39,1557-1570.
- [13] Witkiewitz, K., Falk, D. E., Kranzler, H. R., Litten, R. Z., Hallgren, K. A., O'Malley, S. S., & Anton, R. F. Methods to analyze treatment effects in the presence of missing data for a continuous heavy drinking outcome measure when participants drop out from treatment in alcohol clinical trials. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014;38,2826-34.
- [14] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Colombo G., Gessa G. L., Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II — Preliminary clinical evidence. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2000;24,67-71.
- [15] Cott J., Carlsson, A., Engel, J. & Linquist, M. Suppression of ethanol induced locomotor stimulation by GABA-like drugs. *Arch. Pharmac*. 1976;295: 203-209.
- [16] Roberts DC, Andrews MM, Vickers GJ. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:417-23.
- [17] Colombo G, Vacca G, Serra S, Brunetti G, Carai MA, Gessa GL. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology*. 2003;167:221-4.

- [18] 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 Alcohol*.2005 ; 40:147-50.
- [19] Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris : Denoël ; 2008.
- [20] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Domenicali M., Bernardi M., Janiri L., et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake — a preliminary double-blind randomised controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:504-8.
- [21] Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, et al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:1517-23.
- [22] 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*. 2007;370:1915-22.
- [23] 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;34:1849-57.
- [24] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2011;46:312-7.
- [25] Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS.. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. *Alcohol Alcohol*. 2014;49:654-60.
- [26] Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2015;52:24-30.
- [27] Shukla L, Shukla T, Bokka S, Kandasamy A, Benegal V, Murthy P, et al. Correlates of Baclofen Effectiveness in Alcohol Dependence. *Indian J Psychol Med*. 2015 37:370-3.
- [28] Gupta M, Verma P, Rastogi R, Arora S, Elwadhi D. Randomized open-label trial of baclofen for relapse prevention in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;3:1-8.
- [29] Rozatkar AR, Kapoor A, Sidana A, Chavan BS. Clinical Experience of baclofen in alcohol dependence: a chart review. *Ind Psychiatry J*. 2016;25:11-16.
- [30] Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007;42:158-60.
- [31] Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:319-20.
- [32] Pastor A, Jones DML, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:266-8.
- [33] Ameisen O., de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Anales Médico-Psychologiques*. 2010 ; 168:159-162.
- [34] Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un « nouveau » venu dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Alcoologie Addictologie* 2010;32:119-24.
- [35] 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 Alcohol*. 2011;46:714-20.
- [36] Rigal L, Alexandre-Dubrœucq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2012;47:439-42.

- [37] de Beurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012;3:103.
- [38] de Beurepaire R. The use of very high doses of baclofen in the treatment of alcohol dependence. *Front Psychiatry* 2014;5:143.
- [39] Rigal L, Legay Hoang L, Alexandre-Dubrœucq C, Pinot J, Le Jeunne C, Jaury P. Tolerability of High-dose Baclofen in the Treatment of Patients with Alcohol Disorders: A Retrospective Study. *Alcohol Alcohol* 2015;50:551-7.
- [40] 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. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1167-77.
- [41] Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1950-1959.
- [42] Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol Dependent patients-The ALPA-DIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017;19:1-8. doi: 10.1093/alcalc/agx030