

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2013

Par

LEGAY HOANG Lea

Née le 17 mars 1984 à Paris

EFFICACITE ET TOLERANCE DU
BACLOFÈNE PRESCRIT A HAUTES
DOSES, ETUDE SUR 146 PATIENTS
SUIVIS PENDANT UN AN EN
AMBULATOIRE POUR DES PROBLEMES
D'ALCOOL

JURY :

Président du Jury : Monsieur le Professeur P Jaury

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur P Jaury

Monsieur le Professeur B Granger

Monsieur le Docteur L. Rigal

Monsieur le Docteur F. Chhuy

Remerciements

A monsieur le Professeur Philippe Jaury

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir dirigé cette thèse. Vous m'avez fait découvrir un sujet passionnant. Je vous remercie de votre grande disponibilité et de vos conseils avisés durant le travail.

A monsieur le Professeur Bernard Granger

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A monsieur le Docteur Laurent Rigal

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Encore un grand merci pour votre aide avec les statistiques et vos remarques si précieuses.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales, que j'ai côtoyé durant mon externat puis mon internat, pour leur soutien, leur gentillesse et leur accueil.

A mon père M Anh Van Hoang et ma mère Catherine Legay, qui m'ont toujours épaulé de leurs mieux dans la réalisation de mes projets et avec qui j'ai aimé partager ce travail.

A ma famille toujours présente à mes côtés, pour son soutien inestimable au quotidien mes sœurs Bilkis, Galilée et mon frère Antonin.

Merci à Slim pour ces années de patience, je t'aime.

A tous ceux que j'ai pu oublier, veuillez m'en excuser.

Abréviations :

ACQ : Alcohol Craving Questionnaire

ALAT : Alanine Aminotransferase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament

ASAT : Aspartate Aminotransferase

CAMTEA : Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie

CDT : Carbohydrate Deficient Transferrin

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies, 10^e édition

CMP : Centre Médico-Psychiatrique

DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^eme édition

DSM V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^eme édition

EMA : European Medicines Agency

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

GGT : Gamma Glutamyl Transferase

HAS : Haute Autorité de Santé

LCCR: Lubeck Craving Scale

OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SFA : Société Française d'Alcoologie

SPMI : Système de Pompe à Médicament Implantable

TP : Taux de Prothrombine

VGM : Volume Globulaire Moyen

Table des matières

Introduction.....	9
Alcoolodépendance.....	10
1: Définitions et Classifications.....	10
1.1. Définition de l'addiction.....	10
1.2. Définition de l'alcoolisme.....	11
1.3. Classification de l'alcoolisme.....	13
2 : la notion de craving.....	14
3 : neurobiologie de l'alcoolisme.....	15
3.1. Le système de récompense.....	15
3.2. Les neurotransmetteurs.....	16
Prise en charge thérapeutique de l'addiction à l'alcool.....	17
1: Consultation de repérage du malade alcoolodépendant.....	17
1.1. Consommation déclarée d'alcool ou CDA.....	17
1.2. Questionnaires standardisés.....	18
1.2.1. DETA.....	18
1.2.2. AUDIT.....	18
1.2.3. FACE.....	19
1.3. Evaluation du craving.....	20
2: Marqueurs biologiques« classiques ».....	21
2.1. Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γGT).....	21
2.2. Volume Globulaire Moyen (VGM).....	22

2.3. Carbohydate Deficient Transferrin (CDT).....	23
3: Autres	
marqueurs.....	24
3.1. Transaminases.....	24
3.2. Ferritine.....	24
3.3. Triglycérides.....	25
4: Les différentes thérapeutiques.....	25
4.1. Thérapeutique du maintien de l'abstinence.....	25
4.1.1. Acamprosate.....	25
4.1.2. Naltrexone.....	26
4.2. Thérapeutique prévention des rechutes.....	27
4.2.1. Médicaments à effet antabuse : Disulfiram.....	27
4.2.2. Epitomax.....	28
4.3. Une nouvelle molécule en France : le nalméfène.....	29

Le

Baclofène.....

.31

1: Présentation.....	31
1.1. Indications.....	32
1.2. Structure moléculaire.....	32
1.3. Pharmacocinétique.....	32
1.4. Usage thérapeutique.....	33
1.5. Contre-indications.....	34
1.6. Effets indésirables.....	35
1.7. Interactions médicamenteuses.....	36
1.8. Données de pharmacovigilance de l'AFSSAPS.....	36

2: Etudes cliniques testant de l'efficacité du Baclofène dans l'alcoolodépendance et les consommations à risque ou nocives.....	37
2.1. Effets du baclofène sur le sevrage alcoolique.....	38
2.2. Le baclofène comme traitement préventif des rechutes alcooliques.....	38
2.3. De nouvelles études cliniques françaises en perspective.....	41
2.4. Essai d'introduction d'un nouveau paradigme : indifférence ou inappétence.....	42

Revue de la littérature sur les effets secondaires du baclofène

OS..... 4

3

1: Equation de recherche.....	43
2: Résultats.....	44
2.1. Essais randomisés controlés.....	44
2.1.1. Population.....	44
2.1.2. Durée et dose moyenne.....	44
2.1.3. Effets secondaires.....	44
2.2. Cases report.....	44
2.2.1. Dose moyenne.....	44
2.2.2. Effets secondaires.....	45

Objectifs de l'étude..... 46

Matériels et méthode..... 46

1: Type d'étude.....	46
----------------------	----

2: Déroulement de l'étude.....	47
2.1. Critères étudiées.....	47
2.2. Surveillance des critères au cours de l'étude.....	47
3: Statistiques.....	48
4: Résultats.....	48
4.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	48
4.1.1. Nombres de sujets inclus.....	48
4.1.2. Sex ratio.....	49
4.1.3. Age de la population.....	49
4.1.4. Répartition en fonction de la situation familiale.....	49
4.1.5. Troubles psychiatriques principalement rencontrés.....	49
4.1.6. Traitements psychotropes.....	50
4.1.7. Autres addictions.....	50
4.1.8. Situations professionnelles.....	50
4.2. Données concernant les patients et l'alcool.....	51
4.2.1. Prise d'alcool.....	51
4.2.2. Traitements et cures antérieures.....	51
4.3. Étude de la prise du baclofène.....	51
4.3.1. Posologie moyenne.....	52
4.3.2. Posologie du baclofène en fonction du poids.....	52
4.3.3. Résultats sur la consommation alcoolique à un an.....	52
4.3.4. Effet du baclofène sur le craving.....	53
4.3.5. Effets indésirables recensés du baclofène.....	53
4.3.6. Santé perçue.....	55
Discussion.....	

.....56

1: A court terme.....56

1.1. Revue de la littérature sur les effets secondaires du baclofène per os.....56

1.2. Synthèse des principaux résultats.....57

1.3. Principaux biais.....60

1.4. Étude de la méthodologie.....60

2 : A moyen et long terme.....61

Conclusion.....

.....62

Bibliographie.....

.....63

Annexes.....

.....68

Résumé.....

.....112

Introduction

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée en France, même si sa consommation diminue depuis 40 ans (1). Avec 13 millions de consommateurs réguliers, la France est en 2003 le sixième pays le plus consommateur d'alcool selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), majoritairement sous forme de vin (60 %). En plus de la dépendance qu'il peut engendrer, l'alcool peut être responsable de manifestations morbides aiguës (troubles du comportement à l'origine de prise de risques et d'accidents) ou chroniques (cirrhose, atteintes neurologiques, cancers des voies aérodigestives supérieures). L'impact d'une consommation d'alcool sur la mortalité est difficile à mesurer car il peut intervenir directement sur la mortalité ou indirectement en tant que facteur aggravant de nombreuses pathologies. On distingue ainsi les causes de mortalité totalement liées à l'alcool (maladies endocriniennes,

nutritionnelles et mentales, maladies cardiovasculaires et du système digestif) et les causes de mortalité partiellement liées à l'alcool (cancers, diabète, épilepsie, accidents et suicides, AVC, ACFA). Ainsi l'Inserm, en se fondant sur trois catégories de décès directement imputables à l'alcool (cirrhose, cancers des voies aéro digestives supérieures et psychose alcoolique) a recensé 22 200 décès en 2002 alors qu'en considérant l'ensemble des décès où l'alcool pourrait intervenir comme « cause associée », 45 000 décès avaient été comptabilisés en 1995 et 52 000 en 1985. En 2009 un rapport publié par Catherine Hill (**1 bis**) recensait 49 000 décès (soit 9% de tous les décès), 36 500 hommes (soit 13% de tous les décès) et 12 500 femmes (soit 5% de tous les décès) majoritairement âgés de plus de 65 ans.

La mortalité augmente de manière très significative à partir d'une consommation de 85g d'alcool par jour mais un simple verre d'alcool par jour augmente déjà la mortalité.

La consommation à problème concerne un patient sur 5 en Médecine Générale.

Les traitements disponibles à ce jour sont peu efficaces, et l'alcool reste responsable de situations dramatiques pour lesquelles les interventions médicales sont décevantes.

Un traitement potentiel des troubles liés à l'alcool est médiatisé depuis l'article d'O Ameisen en 2004 (**2**) et surtout son livre en 2008 (**3**). Il s'agit du baclofène à haute dose, que ce médecin a testé sur lui-même avec un succès inattendu. Ce traitement n'a pas encore été évalué de façon incontestable dans cette indication, bien que les études préliminaires semblent prometteuses. Il est donc prescrit par certains, hors AMM, que ce soit par l'indication ou par la posologie. De nombreux patients, chez qui les traitements conventionnels de prévention de la rechute ont échoué, réclament ce traitement à leur médecin traitant. L'Agence du Médicament a initialement déconseillé cette prescription en adressant une « mise en garde » aux médecins en juin 2011, alors que deux études randomisées multicentriques ont débuté. En juin 2012 l'ANSM a assoupli ses recommandations en permettant la prescription « au cas par cas » après échec des autres thérapeutiques.

Une RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) devrait être octroyée fin 2013 en attendant les résultats des études en cours.

Alcool-dépendance : Définitions, Causes et Conséquences

1 : Définitions et Classifications

1.1. Définition de l'addiction

Le terme d'addiction est un vieux vocable français trouvant son étymologie dans le terme latin *ad-dicere* : « dire à » au sens de donner, d'attribuer quelqu'un à quelqu'un d'autre en esclavage, si bien que l'esclave était *dictus ad*, « dit à » tel maître. En ce sens l'alcoolique serait celui qui est « dit à » l'alcool, comme le drogué est celui qui est « dit à » à la drogue, le boulimique « à » la faim, le joueur « au » jeu, le fumeur « au » tabac *Addico*, comme verbe, signifie adjuger la personne au débiteur créancier.

La définition opératoire de l'addiction de Goodman (1990), retenue par bon nombre d'auteurs parce qu'elle offre une facilité d'intégration aux troubles appartenant aux addictions, ne fait pas de distinction entre la dépendance physique et psychique. Cet auteur propose une critériologie pour le diagnostic du trouble addictif qui permet de mettre en évidence cette série de relations (4) :

A - impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement ;

B - sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement ;

C - plaisir ou soulagement pendant sa durée ;

D - sensation de perte de contrôle pendant le comportement ;

E - présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :

1 - préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.

2 - intensité et durée du comportement plus importantes que souhaitées à l'origine.

3 - tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.

4 - temps considérable consacré à préparer le comportement, à l'entreprendre, ou à se remettre de ses effets.

5 - survenue fréquente du comportement qui empêche le sujet d'accomplir ses

obligations professionnelles, scolaires, universitaires, familiales ou sociales.

6 -activités sociales, professionnelles ou récréatives sacrifiées du fait du comportement.

7 -perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique.

8 -tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.

9 - agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.

F- certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une longue période.

1.2. Définition de l'alcoolisme

Le terme d'alcoolisme a été créé en 1849 par Magnus Huss, il succède au terme d'ivrognerie utilisé jusqu'alors. Plus d'un siècle après la création du terme, l'alcoolisme reste toujours aussi difficile à définir. Être alcoolique : est-ce trop boire, mal boire ? Est-ce dévier l'alcool de ses usages conviviaux et sociaux ? Souffrir physiquement et psychiquement de la boisson ?

Les définitions quantitatives deviennent désuètes et abandonnées, elles ne servent qu'à fixer une limite d'alcoolisation : limite arbitraire car elle varie en fonction de facteurs biologiques (sexe, équipements enzymatiques de dégradation de l'alcool) et en fonction de facteurs environnementaux.

L'OMS et la société française d'alcoologie recommandent de ne pas dépasser :

- chez l'homme : 21 verres par semaine pour un usage régulier
- chez la femme : 14 verres par semaine pour un usage régulier et pour un usage ponctuel, pas plus de quatre verres par occasion.

Un verre standard contient 10 g d'alcool.



Verres standards selon l'organisme mondial pour la santé.

Actuellement les impératifs de santé publique plaident en faveur d'outils internationaux validés qui facilitent la comparaison des populations traitées et l'évaluation des interventions. L'un des outils les plus utilisés en milieu clinique est le DSM IV, valide et reproductible, recommandé au niveau international, qui permet la distinction entre abus et dépendance. Les différents tableaux des définitions du DSM IV sont les suivants :

Dépendance : mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- **Tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :

- . Besoin de quantités notamment plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
- . Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

- **Sevrage** caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- . Syndrome de sevrage caractéristique,
- . La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- La substance est souvent prise en **quantité plus importante** ou pendant une période plus prolongée que prévue.

- Il y a un **désir persistant**, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou

contrôler l'utilisation de la substance.

- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets.

- Les activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.

1.3. Classification de l'alcoolisme

La Société Française d'Alcoologie (SFA), dans ses recommandations pour la pratique clinique publiées en 2001 et validées par l'Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé (ANAES), actuellement la Haute Autorité de Santé (HAS), redéfinit le vocabulaire lié à l'alcool **(5) (6)** en s'appuyant sur un modèle médical, sans doute réducteur mais pratique.

Le **non-usage** est défini par une absence de consommation de boissons alcoolisées. Le non-usage peut être primaire ou secondaire. Dans ce dernier cas, on parle d'abstinence.

L'**usage** est défini par toute conduite d'alcoolisation ne posant pas de problème pour autant que la consommation reste modérée, c'est-à-dire inférieure ou égale aux seuils de dangerosité définis par l'OMS et prise en dehors de toute situation à risque ou de risque individuel particulier.

Le **mésusage** : la SFA définit trois groupes de « consommateurs à problèmes » ou trois conduites d'alcoolisation problématique :

L'**usage à risque** caractérise toute conduite d'alcoolisation, ponctuelle ou régulière, où la consommation est supérieure aux seuils définis par l'OMS, et non encore associée à un quelconque dommage médical, psychique ou social, et/ou à une dépendance, mais susceptible d'en induire à court, moyen et/ou long terme. L'usage à risque inclut également les consommations égales ou même inférieures aux seuils de l'OMS lorsqu'elles sont prises dans une situation à risque (conduite de véhicules, travail sur machines dangereuses ou à un poste de sécurité, ... situations qui requièrent vigilance et attention) et/ou lorsqu'il existe un risque individuel particulier (consommation d'autres produits psychoactifs susceptibles de potentialiser les effets de l'alcool, pathologies organiques et/ou psychiatriques associées, notamment celles qui exigent un traitement médicamenteux, modification de la tolérance du consommateur en raison de son sexe, de son âge, de son faible poids, de situations

psychologiques ou physiologiques particulières – état de fatigue et surtout grossesse-).
L'usage nocif caractérise une consommation d'alcool induisant des dommages somatiques, psycho-affectifs ou sociaux, en l'absence de dépendance. Cette catégorie correspond à la définition de l'utilisation nocive à la santé de la CIM 10 ou abus de la classification DSM IV.

L'usage avec dépendance de l'alcool (ou alcoolodépendance) caractérise la perte de liberté de s'abstenir de consommer, et le fait de poursuivre la consommation, tout en étant conscient des conséquences négatives. On distingue schématiquement la dépendance physique qui se traduit cliniquement par l'installation d'une tolérance et des signes de sevrage à l'arrêt de la consommation d'alcool, et la dépendance psychique qui se traduit par une pulsion à consommer des boissons alcoolisées pour en retrouver les effets. Le diagnostic de dépendance n'est pas toujours facile à porter. C'est pourquoi, on se réfère aux critères du DSM IV.

2 : la notion de craving

Le craving (de l'anglais « désir ardent, appétit insatiable ») est une impulsion à rechercher le produit et à le consommer de façon compulsive. Il n'y a pas de traduction idéale en langue française. Il s'agit d'une sensation de très forte intensité, comparable à la soif ou à la faim. Ce désir similaire aux besoins naturels est une construction psycho-comportementale.

Cela se traduit par une envie violente de consommer la substance dont on est dépendant.

Il évolue généralement par accès avec extinction spontanée. Plus rarement, il peut continuer avec des fluctuations. Il est lié à des mécanismes neurobiologiques spécifiques des dépendances. Il est le reflet de la dépendance psychologique

Aspect émotionnel du craving : mal-être intense, envie de reconsommer, parfois accompagné de symptômes de manque physique.

Aspect cognitif: perte temporaire de la capacité de raisonner, de se remémorer les informations habituellement bien intégrées sur la dépendance. Illusion que la reconsommation ne sera que ponctuelle, que le craving disparaîtra, et que sans reconsommation l'accès de craving sera sans fin

Le craving est une cause majeure de rechute : plus il est élevé, plus la rechute est probable.

Aspects neurobiologiques du craving

Le craving étant une notion centrale dans l'alcool-dépendance, de nombreuses études s'y sont consacrées et des classifications ont vu le jour.

Ainsi en 1999, une équipe hollandaise distingue 3 types de craving que les chercheurs ont voulu sous-tendre par des mécanismes neurobiologiques différents.

Ils vont caractériser :

-un **craving de «récompense** » (« hédoniste ») (7)

Cette première dimension désigne le craving pour les propriétés gratifiantes et stimulantes de l'alcool. Celles-ci résultent d'un dysfonctionnement du système dopaminergique/opioïdérique.

-un **craving de « soulagement »**

Il s'agit du craving d'apaisement de tension, d'une excitation ou d'une symptomatologie de sevrage. Il résulte d'un dysfonctionnement du système GABAergique et glutaminergique.

-un **craving « obsessionnel »**

Ce craving est défini par le manque de contrôle exercé sur l'intrusion de pensées obsédantes concernant la consommation d'alcool par les difficultés de fonctionnement qui en résultent. Il résulte d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique

3 : neurobiologie de l'alcoolisme

3.1. Le système de récompense

Le système de récompense regroupe plusieurs structures anatomiques situées dans le système limbique de l'hémisphère droit : l'aire tegmentale ventrale (dans le tronc cérébral), le Nucleus Accubens dans les ganglions de la base et l'amygdale à la partie interne du lobe temporal. On appelle également ce **système le système mésocorticolimbique**. Il est constitué principalement de neurones dopaminergiques ayant leur origine dans l'aire tegmentale ventrale et leurs terminaisons dans le Nucleus Accubens et l'Amygdale ; mais il existe également des projections vers le cortex, en particulier le cortex préfrontal.

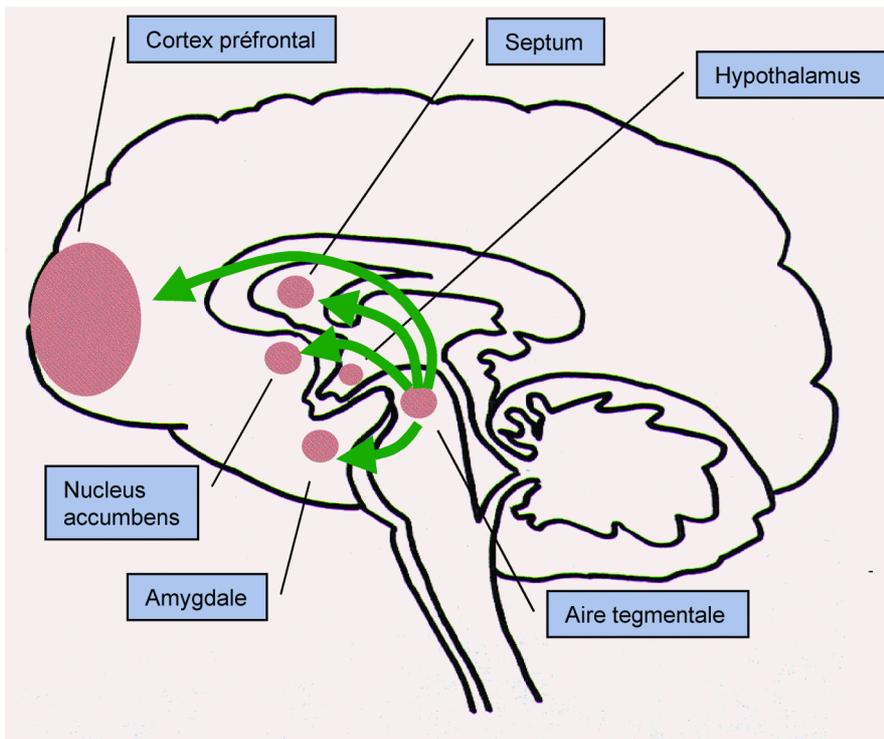


Figure 1 : Le système mésocorticolimbique

3.2. Les neurotransmetteurs

Nous venons de décrire le système dopaminergique au sein du système de récompense. Toutes les substances addictives ont la propriété d'augmenter la concentration de **dopamine** dans le noyau accumbens. Ce système est lui-même modulé au niveau synaptique par 2 neurotransmetteurs antagonistes :

- **Le GABA** est le principal neurotransmetteur inhibiteur. Il a comme effets une anxiolyse et une relaxation musculaire. Il se lie à 2 sortes de récepteurs : le GABAA et le GABAB. L'alcool et les benzodiazépines agissent sur le récepteur GABAA. Le baclofène et le GHB agissent sur le récepteur GABAB. Ainsi la transmission gabaergique est accrue lors de prise de benzodiazépines, et lors d'une alcoolisation aiguë, à travers le récepteur GABAA ce qui augmente la libération de dopamine. Lors d'une alcoolisation chronique, il y a une « down régulation » qui aboutit à diminuer la concentration de GABA.

- **Le glutamate**, un acide aminé, est au contraire le principal neurotransmetteur excitateur du système dopaminergique. Il agit sur des récepteurs-canaux cationiques, principalement le NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). L'alcool, en se fixant au récepteur

NMDA, diminue la transmission glutamatergique ce qui diminue la libération de dopamine. Mais si la consommation est chronique, il est responsable d'une « up régulation » qui augmente le nombre de récepteurs NMDA.

Prise en charge thérapeutique de l'addiction à l'alcool

1: Consultation de repérage du malade alcoolo-dépendant (8)

1.1 Consommation Déclarée d'Alcool ou CDA

La CDA est évaluée en « verre standard » ou en unités internationales d'alcool (UIA). Elle est fixée à 10-12 g d'alcool pur par verres. Elle évalue la quantité d'alcool ingérée indépendamment du type de boisson car la taille des verres est inversement proportionnelle à la teneur d'alcool de la boisson. On considère en effet qu'il y a autant d'alcool dans un verre de vin, de bière ou de whisky.

La consommation déclarée d'alcool doit être demandée de façon systématique et simple en considérant la consommation d'alcool comme facteur de risque au même titre que les antécédents personnels, familiaux, les habitudes alimentaires et l'activité physique. Beaucoup de patients n'ont pas conscience d'une consommation exagérée mais la minimisation, souvent mise en avant, a peu d'importance car il s'agit d'apprécier cette consommation par rapport à un seuil d'intervention.

Rappelons que l'usage à risque est défini pour une consommation de plus de 21 verres par semaine pour les hommes, 14 verres par semaine pour les femmes et 4 verres par occasion ponctuelle, et que le concept « zéro consommation » reste la règle en cas de grossesse et chez les enfants.

Ce recueil peut s'appuyer sur une approche standardisée appréciant : le nombre de jours de consommation par semaine ou par mois, le nombre moyen de verres par consommation, le nombre maximal de verres par occasion, le type de boisson consommée, le contexte de consommation, les moments préférés de consommation dans la journée.

1.2. Questionnaires standardisés

De nombreux tests évaluant la consommation d'alcool existent mais nous détaillerons

ici les trois questionnaires les plus largement utilisés en France : le DETA (acronyme français du CAGE), l'AUDIT et le FACE. Ces questionnaires ont une valeur de repérage et non de diagnostic et ne seront intéressants qu'en association avec d'autres outils ou d'autres signes.

1.2.1 DETA

Le DETA, acronyme de « Diminuer, Entourage, Trop, Alcool », est le questionnaire le plus connu. Il a l'avantage d'être simple et explore la consommation d'alcool sur la vie entière visant plus précisément le repérage des malades de l'alcool que les consommateurs à risque.

Il est intéressant pour un repérage de masse des sujets dépendants (hôpitaux, prisons). Il est décevant en médecine générale.

Ce questionnaire est composé de quatre questions :

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
- Votre entourage vous est-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
- Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir bien ?

Deux réponses positives à ce questionnaire ou plus évoquent une consommation nocive.

1.2.2 AUDIT (annexe 1)

L'AUDIT ou « Alcohol Use Disorders Identification Test » a été développé par l'OMS. Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de 10 questions. Il est destiné à la salle d'attente.

Celui-ci explore la consommation d'alcool des patients au cours des 12 derniers mois. Il utilise des questions relatives aux quantités et à la fréquence de consommation. Ainsi, l'AUDIT semble plus pertinent pour assurer un dépistage relativement précoce.

Il classe les patients en trois groupes :

- un score inférieur à 7 pour les hommes et 6 pour les femmes relate des sujets abstinents ou des consommateurs à faible risque. Dans ce cas, le médecin propose un conseil de prévention primaire
- au-delà de ces chiffres et jusqu'à 12 inclus, nous sommes face à des consommateurs

excessifs qui relèvent d'une intervention brève.

- Au-delà de 12, le sujet dépendant nécessite une prise en charge longue et complexe.

1.2.3 FACE (annexe 2)

Le FACE ou « Fast Alcohol Consumption Evolution » a été créé à la demande des médecins généralistes. Ce questionnaire a les mêmes qualités que l'AUDIT en terme de sensibilité et de spécificité mais il a été construit pour être réalisé en face à face.

Une étude d'acceptabilité a montré une nette préférence des médecins généralistes et des patients pour le FACE.

Chez l'homme, un score inférieur à 5 traduit un risque de mésusage d'alcool faible ou nul. Un score compris entre 5 et 8 est le signe d'une consommation excessive probable.

Un score supérieur à 8 reflète une dépendance probable.

Chez la femme, un score inférieur à 4 traduit un risque de mésusage d'alcool faible ou nul. Un score compris entre 4 et 8 est le signe d'une consommation excessive probable.

Un score supérieur à 8 reflète une dépendance probable.

Ces deux derniers questionnaires montrent des limites notamment chez les adolescents et les personnes âgées : chez les adolescents, plusieurs critères peuvent être pris en compte tels que les différents produits consommés, l'évaluation du comportement ou du risque pour éviter tout problème psychique comportemental pouvant émerger à cet âge.

Pour cette raison le DEP-ADO, « Dépistage de Consommation Problématique d'Alcool et de Drogues chez les Adolescents » a été mis en place au Québec permettant de distinguer trois niveaux :

- feu vert : niveau ne nécessitant pas d'intervention
- feu jaune : nécessite une intervention brève de conseil par les intervenants de premier recours
- feu rouge : nécessite une intervention de soins faisant appel aux ressources d'aide spécialisée.

Chez les personnes âgées, l'AUDIT reste actuellement le seul outil validé en France. On assiste à l'adaptation française d'un questionnaire américain, l'ARPS (Alcohol Related Problem Survey) conçu pour tenir compte du contexte dans l'évaluation du risque d'alcool.

1.3. Evaluation du craving

Il existe de multiples moyens de mesures, tous étant des moyens subjectifs (9)

Nous en retenons 4 (les plus utilisées) :

- **Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS)** (Anton et al. 1995) :

Il s'agit d'un questionnaire comportant 14 items sous forme d'auto-questionnaire. Ils déterminent deux sous-échelles de compulsion et d'obsession et un score total représentant le craving sur une à deux semaines.

Les questions se répartissent de la façon suivante :

Une question sur l'intensité du désir

Sept questions sur l'intensité de la compulsion et l'obsession pour l'alcool.

Quatre questions sur le contrôle de la pensée.

Deux questions sur la quantité l'alcool prise.

Le score maximal est de 10 points

- **LCCR** (Lubeck craving scale) (Veltrup, 1994) :

Il s'agit d'un auto-questionnaire de 10 questions avec plusieurs sous-items.

Au final, il n'en résulte pas moins de 98 réponses.

La période étudiée par cette échelle étudie le craving sur les trois dernières années.

Du fait des nombreuses réponses à fournir, il n'est que très peu utilisé en pratique.

- **Alcohol Craving Questionnaire** (ACQ) (Singleton, 1994) :

Il comporte 47 items dont le score est établi à l'aide d'échelle visuelle analogique à 7 points (échelle de Likert). Chaque item renvoie à l'une des dimensions considérées comme représentatives du craving : désir de boire, intensification de boire, perte du contrôle de la consommation d'alcool, anticipation des effets bénéfiques de l'alcoolisation et recherche d'un soulagement vis-à-vis de symptômes de sevrage ou d'affects négatifs.

- **Ordinal Craving Scale** :

Le craving peut être mesuré à l'aide d'échelle visuelle analogique semblable à celle utilisée pour mesurer l'intensité de la douleur.

On peut mesurer de 0 à 10 ou de 0 à 7 (échelle de Likert).

Ces échelles ont l'avantage d'une utilisation clinique et pratique efficace mais ne rendent pas compte des aspects partiels du phénomène de craving à cause de son aspect unidimensionnel. Du fait de sa simplicité d'utilisation, c'est celle la plus utilisée dans les études.

2: Marqueurs biologiques « classiques »

Ces tests ne sont pas utiles pour le dépistage car ils sont peu sensibles : ils ne permettent de repérer qu'une faible proportion de patients ayant une consommation d'alcool à risque ou nocive. Cependant, des résultats élevés sont souvent dus à l'alcool. Ces analyses étant effectuées en routine puisqu'elles font souvent partie de batteries d'analyses systématiques, un taux élevé devrait faire évoquer au clinicien un diagnostic de consommation nocive ou d'alcoolodépendance.

2.1. Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ GT)

Il s'agit d'une enzyme de membrane qui intervient dans le métabolisme du glutathion. Elle est présente dans de nombreux organes : les reins, le pancréas, le foie, le

duodénum et l'intestin grêle. Son taux plasmatique physiologique est d'origine hépatique.

Les taux sériques de la GGT augmentent en réponse à une consommation d'alcool de façon variable. La corrélation entre les taux de GGT et la consommation d'alcool est habituellement modérée ($r = 0,30$ à $0,40$ chez les hommes ; $0,15$ à $0,30$ chez les femmes) et il est assez difficile de prévoir quel buveur réagira à une consommation excessive par une élévation des GGT. Les GGT ne réagissent pas à une dose unique d'alcool à moins que le patient ait des antécédents d'alcoolisation excessive. Les taux de la GGT réagissent à des niveaux de consommation régulière même faibles, mais en général une consommation excessive prolongée est nécessaire pour faire passer une proportion importante de buveurs au dessus des valeurs de référence des laboratoires. Une consommation régulière est plus susceptible d'augmenter ces taux qu'une consommation épisodique et l'importance de la consommation (c'est-à-dire le nombre de verres bus par jour) semble devoir être importante pour agir sur ce taux. Les GGT augmentent plus rapidement avec la reprise d'une consommation d'alcool chez ceux qui ont des antécédents d'alcoolisation excessive et particulièrement si le taux de la GGT a déjà été élevé. Alors que les GGT diminuent habituellement au cours de la première semaine qui suit l'arrêt de la consommation excessive, la vitesse de décroissance est variable, en particulier s'il existe une atteinte hépatique concomitante. En tant qu'outil de dépistage, le taux des GGT est limité par sa sensibilité relativement médiocre. Seuls 30 à 50% des buveurs excessifs en population générale ou en médecine de ville ont un taux élevé, bien qu'il arrive que le pourcentage soit inférieur à 10%. Dans ces contextes, la spécificité varie de 40% à presque 90%.

2.2. Volume Globulaire Moyen (VGM)

Il a été établi depuis des années que le volume moyen des globules rouges augmentait avec la consommation d'alcool. Chez les buveurs excessifs, la majorité des cas de macrocytoses se produit en présence de taux de folates normaux, sans anémie et ne répond pas au traitement par les folates. La durée de vie d'un globule rouge étant de 120 jours, plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que des modifications de la consommation d'alcool se reflètent sur le VGM. Une consommation excessive et prolongée semble être nécessaire pour augmenter le VGM en l'absence de carence en

folates, d'atteinte hépatique ou d'hémorragie. Il n'existe pas d'études expérimentales démontrant une augmentation du VGM chez des volontaires sains à l'issue d'une administration unique d'alcool. La régularité de la consommation est importante. Dans les cas d'alcoolodépendance, le VGM peut continuer à augmenter après l'arrêt de la consommation. Le VGM est d'une utilité limitée en tant qu'outil de dépistage à cause de sa sensibilité médiocre, en général inférieure à 50%. En médecine générale, le VGM détecte moins de 20% des buveurs excessifs. Néanmoins, le VGM est plus spécifique que les GGT dans la plupart des populations, avec des spécificités supérieures à 90%.

2.3. Carbohyrate Deficient Transferrin (CDT)

Il s'agit de la transferrine désialylée. 80% des molécules de transferrine comportent 2 chaînes de polysaccharides se terminant par 4 résidus terminaux d'acide sialique.

Le taux de CDT (carbohyrate transferrin) a été très largement étudié en tant que test biochimique marqueur d'une consommation d'alcool excessive. Le taux de CDT augmente chez les patients consommant 50 à 80 g d'alcool par jour pendant au moins une semaine. Après l'arrêt de l'alcool, le taux de CDT redevient normal avec une demi-vie de 15 jours chez la majorité des patients, mais le retour à la normale peut être plus rapide. Des études ont démontré que la CDT est plus efficace pour le repérage des buveurs excessifs chroniques que pour le repérage des buveurs dont la consommation est à risque ou simplement élevée. La CDT est aussi plus efficace pour le repérage des patients alcoolodépendants que pour ceux dont la consommation d'alcool est élevée, qu'ils soient ou non dépendants. Dans une étude récente de dépistage en population générale concernant 1 863 sujets, la sensibilité et la spécificité de la CDT étaient respectivement de 60% et 92% chez les hommes et de 29% et 92% chez les femmes. Il s'agissait de consommateurs excessifs rapportant des consommations de 80 g d'alcool par jour au cours du mois précédent pour les hommes et de plus de 40 g pour les femmes. L'avantage le plus important du dosage de la CDT tient au pourcentage assez faible de faux positifs (spécificité élevée). Cependant, les faux positifs peuvent se produire à cause de la présence du variant génétique D, du syndrome des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone (CDG syndrom - Congenital Disorders of Glycosylation ou Carbohyrate-Deficient Glycoprotein), d'une cirrhose biliaire, d'un carcinome hépatocellulaire, d'une cirrhose du foie d'origine

virale, d'une greffe de pancréas ou de rein ou de la consommation de médicaments destinés à traiter ces affections. Il n'existe pas de données sur le taux de la CDT qui permettrait de prédire la morbidité ou la mortalité

3: Autres marqueurs

3.1. Transaminases (10)

L'aspartate aminotransferase (ASAT)

Cette enzyme catalyse le transfert réversible d'un groupement aminé de l'acide aspartique à l'acide alphacétoglutarique pour former l'acide glutamique et l'acide oxaloacétique. Elle est présente dans la plupart des cellules des eucaryotes et participe au shunt acide malique-acide aspartique. Un taux élevé d'ASAT montre une altération hépatique plutôt qu'une consommation excessive d'alcool.

L'alanine aminotransferase (ALAT)

Cette enzyme est trouvée presque exclusivement dans le cytoplasme hépatique et est impliquée dans le métabolisme des acides aminés. L'ALAT peut être libérée dans le sang comme la conséquence d'une augmentation de la perméabilité membranaire ou d'une nécrose membranaire, secondaire à une altération des hépatocytes.

Les deux enzymes ASAT et ALAT ont été utilisées comme marqueurs biologiques d'une alcoolisation chronique. Les concentrations sériques de ces enzymes augmentent dans ces conditions, probablement comme la cytolyse hépatique. Ces enzymes, comme la GGT ne sont pas assez sensibles pour détecter la totalité des problèmes liés à l'alcool. Cependant, il a été montré que le rapport ASAT/ALAT peut être utilisé pour distinguer une hépatopathie liée à l'alcool d'une autre hépatopathie. Comme la valeur de l'ASAT est souvent plus grande que la valeur de l'ALAT dans les hépatopathies alcooliques, un rapport supérieur à 2 suggère que l'alcool pourrait être à l'origine de l'hépatopathie.

3.2. La ferritine (11)

Une hyperferritinémie (parfois >1000 µg/L) est observable chez l'alcoolique en l'absence de toute cytolyse et de surcharge en fer (du fait d'une stimulation de synthèse de la ferritine par l'alcool), associée dans la moitié des cas à une hypersidérémie. Après sevrage, le fer se normalise en moins d'une semaine alors que la décroissance de la ferritine est plus lente pour se stabiliser après trois mois

d'abstinence. En pratique, il faut donc réfréner la pratique du taux de ferritine en situation d'alcoolisme aigu et/ou chronique sous peine d'avoir nombre de faux diagnostics d'hémochromatose ;

3.3. Les triglycérides

Les triglycérides (également appelés triacylglycérols ou triacylglycérides ou TAG) sont des glycérides dans lesquels les trois groupements hydroxyle du glycérol sont estérifiés par des acides gras. Ils sont le constituant principal de l'huile végétale et des animales. La valeur normale est de 0,4 à 1,4 mmol/L. Ils sont peu spécifiques et peuvent être augmentés dans de nombreux cas tels que l'alcoolisme ou la prise de médicaments (bêtabloquants notamment). Une alcoolisation excessive de courte durée est insuffisante à leur augmentation.

4: Les différentes thérapeutiques

Actuellement, 2 médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché en France dans l'aide et le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant : l'acamprosate et la naltrexone.

Deux autres médicaments sont utilisés dans la prévention des rechutes de l'alcoolodépendance : le disulfiram et l'épitomax.

Un dernier traitement va probablement obtenir une AMM en France d'ici peu : le nalméfène.

4.1. Thérapeutiques du maintien de l'abstinence

4.1.1. L'acamprosate (**Aotal®**)

Dérivé calcique de synthèse de l'homotaurine, l'Acamprosate est une molécule proche de la taurine, agoniste de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Le GABA pourrait diminuer la consommation d'alcool au moyen de trois mécanismes : une stimulation des récepteurs GABA, une action sur le système opioïde et une action sur les membranes cellulaires.

Il se prescrit jusqu'à 9 comprimés par jour, répartis en 3 prises.

Les principaux effets secondaires répertoriés sont : céphalées, diarrhées, nausées et

vomissements.

En 2004, une méta analyse reprend 17 études en double aveugle, comprenant en tout 4087 patients. **(12)**

Nous notons une abstinence continue à 6 mois chez 36% des patients sous acamprosate versus 23% pour le groupe placebo ($p < 0,01$). Il faut traiter 7,5 patients pour avoir un abstinent.

A un an, nous obtenons chez 1600 patients une abstinence chez 23% des patients sous acamprosate versus 13 pour le placebo ($p < 0,01$).

Nous notons peu d'effets secondaires (diarrhée, dose dépendante, qui régresse en quelques jours). Par contre il y a peu d'effet sur le craving.

Début 2011, la collection Cochrane a fait une revue de littérature recensant 6915 patients sur des études allant de 2 à 12 mois. **(13)**

En comparaison au placebo, l'acamprosate augmente significativement l'abstinence continue rapportée par les patients (25% versus 17%) et le nombre de jours d'abstinence cumulés (11 jours de plus), mais n'a pas d'effet sur la proportion d'alcoolisations massives, ni sur le taux de GGT.

En 2012, une méta analyse reprend 22 études en double aveugle, comprenant 1317 femmes et 4794 hommes alcool dépendants dans 18 pays différents ayant reçu de l'acamprosate per os versus un placebo montre une supériorité de l'acamprosate avec une augmentation de 10,4% et un OR de 1,49 du nombre de jour d'abstinence, et une augmentation de 11% et un OR de 1,9 de nombre de jour sans consommation excessive. L'acamprosate est bien toléré et a montré une meilleure observance que le placebo. **(14)**

4.1.2. La naltrexone (**Revia®**)

Il s'agit d'un antagoniste opiacé agissant préférentiellement sur les récepteurs de type μ . En se fixant sur les récepteurs opioïdes, la naltrexone bloque le relargage de dopamine et diminue les effets de plaisir et de récompense de l'alcool.

En 2001, une méta analyse étudiant 7 études randomisées contrôlées comparant la naltrexone à un placebo, a montré une supériorité de la naltrexone par rapport au placebo (14 versus 23%) concernant les rechutes et le maintien de l'abstinence sur une durée de 12 semaines de traitement. **(15)**

En 2004 Bouza et coll. ont étudié la naltrexone ainsi que l'acamprosate dans une méta analyse de 33 études. Nous notons que le naltrexone diminue la rechute par rapport au placebo (OR : 0,62) mais il n'y a pas d'effet significatif sur l'abstinence à court terme. Les données sont insuffisantes pour juger de l'efficacité au long terme (c'est à dire à un an). (16)

La collaboration Cochrane (17) a établi une revue de littérature en 2011: recensement de 7793 patients sur 50 études dont l'étude COMBINE (18) (19), la plus grande en nombre de patients.

La naltrexone diminue le risque de 17 % de consommer excessivement par rapport au groupe contrôle et augmente de 4% les jours sans consommation.

Il existe également une diminution du GGT de 10 points en moyenne après traitement.

Par contre, il existe de nombreux effets secondaires dont les plus fréquents sont des signes fonctionnels intestinaux et une sédation.

A un an, les patients sous naltrexone ont 14% de risque en moins de retomber dans un alcoolisme massif, et 6% de risque en moins de reconsommer de l'alcool.

Quand il y a de nouvelle consommation d'alcool, les patients sous naltrexone consomment 10 grammes de moins que les patients sous placebo.

En 2013, une méta analyse étudiant des études randomisées et contrôlées a montré une supériorité de la naltrexone par rapport au placebo concernant la durée d'abstinence mais sur une courte période. (20)

Naltrexone versus acamprosate :

En 2013, une méta analyse portant sur 64 études randomisées contrôlées comparant la naltrexone ou l'acamprosate à un placebo a montré une supériorité de l'acamprosate sur le maintien de l'abstinence et une supériorité de la naltrexone sur la diminution du craving et le l'alcoolisation aigue. (21)

4.2. Thérapeutique de la prévention des rechutes

4.2.1 Le disulfiram (**Esperal®**)

L'Esperal® (disulfiram) n'a pas d'AMM dans le cadre de l'aide au maintien de l'abstinence, mais dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. (22) (23)

Ingéré avant la consommation d'alcool, il peut aider à déconditionner le patient alcoolique en provoquant chez lui la peur d'une réaction d'aversion s'il prend de l'alcool. Cette réaction est attribuable au fait que ce médicament interfère avec le processus normal de dégradation de l'alcool en inhibant la production d'une enzyme hépatique, l'aldéhyde déshydrogenase qui entre en jeu dans le métabolisme de l'acétaldéhyde, produit intermédiaire de l'oxydation de l'alcool. La consommation d'alcool entraîne donc une accumulation d'acétaldéhyde dans le sang, ce qui se traduit par un effet antabuse : flush, bouffée vasomotrice, vasodilatation, céphalée (pulsatile), nausée, vomissement, tachycardie, dyspnée, hypersudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, lipothymie, modification de l'électrocardiogramme, douleur thoracique, confusion mentale et ataxie. D'autres effets, plus graves, peuvent apparaître: dépression respiratoire, confusion, ataxie, insuffisance cardiaque congestive, crise d'épilepsie, ces effets pouvant conduire au décès.

En 2011, une méta analyse comparant 16 essais sur l'acamprosate, 18 sur la naltrexone et 7 sur le disulfiram chez des patients alcoolodépendants a montré une supériorité de l'acamprosate et de la naltrexone concernant le maintien de l'abstinence par rapport au placebo alors que le disulfiram ne semble montrer de supériorité que lorsque la prise du médicament est surveillée. (24)

Par ailleurs, un des problèmes souvent évoqué est que l'évaluation de l'efficacité de disulfiram serait méthodologiquement limitée par l'impossibilité de mener des études en double aveugle puisque les patients peuvent aisément vérifier (en consommant de l'alcool) s'ils appartiennent au groupe disulfirame ou placebo. Si on considère déjà ce biais méthodologique, qui devrait normalement jouer à l'avantage du disulfirame, le résultat décevant des études devrait peser encore plus lourd en défaveur de cette substance.

4.2.2. **Epitomax®**

Le topiramate est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées (toniques, cloniques ou tonico-cloniques) et des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et chez l'enfant, en monothérapie ou en traitement adjuvant d'un autre antiépileptique.

L'activité antiépileptique du topiramate relève de trois propriétés principales : il bloque les canaux sodiques voltage-dépendants, il potentialise l'action du GABA (acide gamma-aminobutyrique), il bloque l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMPA.

Par ailleurs, le topiramate est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

L'alcool augmente l'activité GABA-ergique. Lors de consommation chronique d'alcool, on observe une diminution du nombre de récepteurs GABA. Du fait de son action sur le système GABA-ergique, il a été étudié sur la pathologie alcoolique (Hors AMM).

(25) (26)

En 2007, une étude randomisée contrôlée portant sur 371 patients alcoolodépendants traités pendant 14 semaines a montré une supériorité de l'epitomax® par rapport au placebo concernant le pourcentage de jours d'alcoolisation aigue (différence de 8,3%) cependant l'epitomax® avait plus d'effets secondaires que le placebo à type de paresthésie, anorexie et trouble de concentration. **(27)**

En 2010, une méta analyse comparant 3 études randomisées contrôlées comparant l'epitomax® à un placebo a montré une supériorité concernant le pourcentage de jours d'alcoolisation aigue (différence 22,3%), le maintien de l'abstinence (différence de 2,9 jours), et la diminution du taux de GGT (différence de 0,075). 2 essais montrent également une supériorité de l'epitomax® par rapport à la naltrexone. **(28)**

4.3. Une nouvelle molécule en France : le **nalméfène®**

Le nalméfène a une AMM européenne à la dose d'un comprimé par jour (pris au moment où le patient ressent l'envie de boire) pour réduire la consommation d'alcool chez les patients ayant une dépendance à l'alcool ne présentant pas de symptôme physique de sevrage et en association avec un suivi psychosocial continu. Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opioïdes. C'est une substance dérivée de la naltrexone. Il est annoncé pour aider à réduire la consommation de patients alcoolodépendants. Il n'existe pas d'essais versus naltrexone ou baclofène. Il existe deux principaux essais randomisés en double aveugle contre placebo **(29, 30)**, à raison d'un comprimé par jour si le patient le jugeait nécessaire, d'une durée de six mois chez 1234 patients. Dans les deux essais, à l'issue de la première phase de deux semaines de soutien médicopsychosocial, environ un tiers des patients avait réduit

leur consommation d'alcool sans prendre de médicament. Environ un tiers des patients du groupe nalméfène a arrêté le traitement avant la fin de l'étude. Dans les deux essais la différence entre les deux groupes pour le nombre de jours de consommation élevée par mois a été de 1,7 en faveur des groupes nalméfène mais en fin d'essai, les patients continuaient à s'alcooliser au moins une semaine par mois. La différence pour la quantité d'alcool consommée par jour a été de -8g/j dans le groupe nalméfène versus placebo et de -5g/j dans l'autre essai. Dans les essais les effets indésirables fréquents ont été des insomnies, des sensations vertigineuses, des céphalées, des nausées. D'autres effets indésirables graves ont été recensés mais rares, états confusionnels, hallucinations ou états de dissociation. En pratique l'effet du nalméfène pour réduire la consommation d'alcool chez les patients en alcoolodépendance sévère est de pertinence clinique incertaine.

Le Baclofène

1: Présentation

Le baclofène, à l'origine commercialisé sous le nom de Lioréal®, est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). C'est un myorelaxant à point d'impact médullaire agoniste du récepteur GABAB inhibant les réflexes mono- et polysynaptiques au travers de la moelle épinière dont l'effet se concentre sur la relaxation des muscles squelettiques. (31)

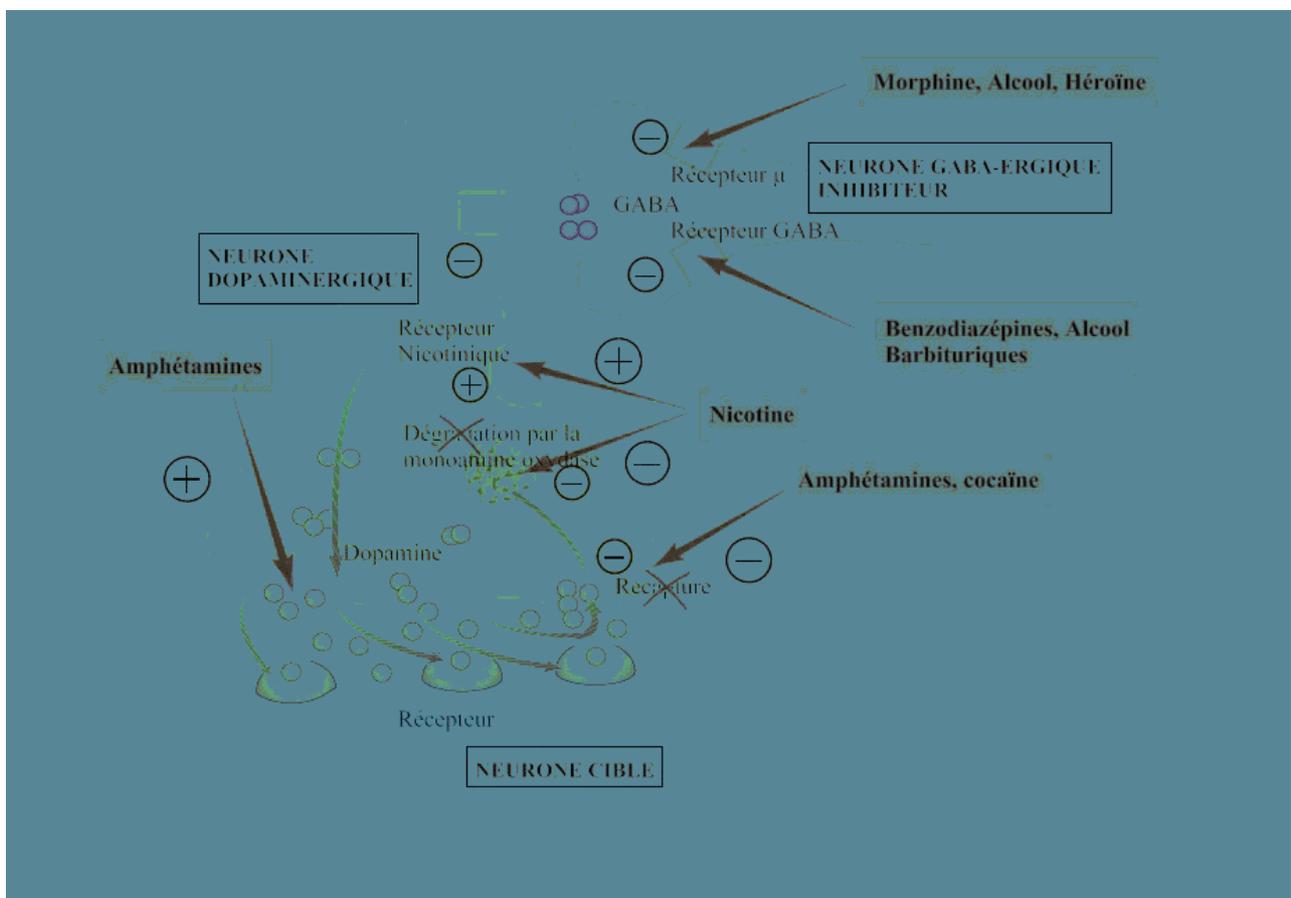


Figure 2 : physiologie des récepteurs GABA (32)

Bien que le baclofène puisse être administré par voie intrathécale en cas de spasticité chronique sévère en milieu hospitalier, nous ne nous intéresserons ici qu'à la forme orale. Les comprimés actuellement commercialisés sont dosés à 10 mg.

1.1. Indications

Le baclofène est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, pour réduire les contractions musculaires involontaires et relâcher la tension excessive des muscles qui apparaissent au cours de certains troubles neurologiques :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

1.2. Structure moléculaire

Sa dénomination chimique est l'acide-4-amino-3-(4-chlorophényl)-butanoïque. Sa formule brute est $C_{10}H_{12}ClNO_2$.

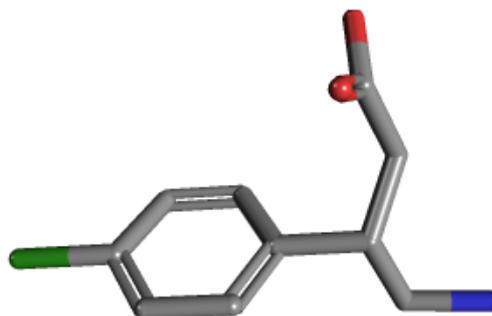
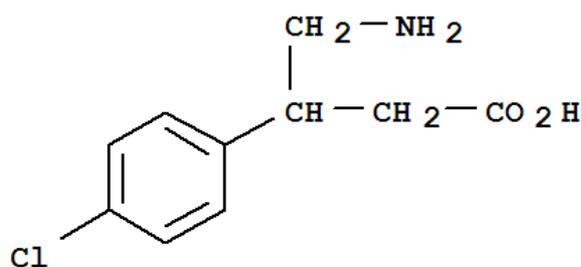


Figure 3 : *Structure moléculaire et 3D*

1.3. Pharmacocinétique

- Absorption

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 min à 1h30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 ng/mL respectivement.

- Distribution

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg.

Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30%.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma.

Le baclofène traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Sa demi-vie plasmatique d'élimination est en moyenne de 3 à 4 heures.

- Métabolisme

Le baclofène est métabolisé en faible proportion, son métabolite principal, l'acide β -(p-chlorophényl)-4-hydroxybutirique, est pharmacologiquement inactif (désamination).

- Elimination - Excrétion

Le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée.

En 72 heures, 75 % de la dose est excrétée par voie rénale dont 5 % environ sous forme de métabolites. Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

1.4. Usage thérapeutique

La dose indiquée dépend de la pathologie du patient, de son poids corporel, de la présence éventuelle d'autres pathologies et de la prise d'autres médicaments.

L'action typique du médicament et la gestion de ses effets secondaires nécessite impérativement de procéder par augmentation lentement progressive des doses. La dose de départ est généralement de 5 mg 3 fois par jour (15 mg/jour) durant les 3 premiers jours. Puis, on augmente tous les 3 jours de 5 mg 3 fois par jour (15, 30, 45 mg/j etc.) jusqu'à obtention de la dose quotidienne efficace. De même, l'arrêt du traitement devra se faire progressivement.

L'AMM autorise jusqu'à 80 milligrammes par jour en ambulatoire, au-delà on parle de hautes doses. En milieu hospitalier, la posologie pourra atteindre 120mg/j. Les neurologues des universités de la côte Est des Etats-Unis (Universités Albert Einstein, Columbia et Cornell à New York) ont publié qu'ils ont utilisé le baclofène comme traitement de confort pour des troubles bénins à des doses de 300 milligrammes par jour pendant plusieurs années consécutives chez l'adulte et de 180 milligrammes par jour (par exemple pour des torticolis chez l'enfant) sans effets secondaires limitants.

Du fait de sa faible diffusion dans le SNC, deux solutions ont été proposées : augmenter la posologie (100 à 120 mg/jour) avec le risque de voir apparaître les effets indésirables, ou l'injection locale intrathécale, dans le LCR, à l'aide d'une pompe,

permettant une forte réduction des doses (300 à 800 µg/jour), et des effets indésirables.

Cette technique est particulièrement utilisée chez les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques ayant des spasmes douloureux qui ne peuvent être soignés par le baclofène en comprimés ou chez les patients atteints d'une diplégie spastique qui est une forme d'infirmité motrice cérébrale dans laquelle la gestion des spasmes est facilitée par une administration régulière du médicament au travers d'un système de pompe à médicament implantable (SPMI).

Notons dès à présent, que dans le sujet qui nous intéresse ici, son effet anti-craving, les posologies seront très souvent supérieures aux posologies recommandées et atteindront parfois plus de 300mg/j per os ! La posologie sera en effet adaptée à chaque patient pour obtenir la meilleure balance efficacité/effets indésirables. Nous le détaillerons plus loin.

1.5. Contre-indications

Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement : en effet, des états confusionnels, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observées à l'arrêt brutal du traitement.

Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC (dérivés morphiniques, neuroleptiques, benzodiazépines, hypnotiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, antidépresseurs sédatifs) est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.

Le baclofène est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients (gluten)
- chez les enfants de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée à l'âge.

Son utilisation est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse.

Le dosage de baclofène dans le lait maternel est faible, il peut donc être administré à des femmes allaitantes. (33)

1.6. Effets indésirables

Ils surviennent principalement au début du traitement, lorsqu'on augmente trop rapidement la posologie ou lorsqu'on utilise des doses élevées. Ils sont souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie ; ils imposent rarement l'arrêt du traitement.

En cas d'antécédent psychiatrique ou de trouble vasculaire cérébral ou bien chez les personnes âgées, ils peuvent être plus sévères.

- Système nerveux central

On observe fréquemment une somnolence surtout en début du traitement, Occasionnellement, ou rarement on note une sécheresse de la bouche, une dépression respiratoire, une asthénie, une confusion mentale, des vertiges, des céphalées et insomnie, une euphorie, des états dépressifs, des paresthésies, des myalgies, une faiblesse musculaire, une ataxie, un tremor, un nystagmus, des troubles de l'accommodation, des hallucinations et des cauchemars. Il est souvent difficile de distinguer ces manifestations des symptômes des affections traitées. Un abaissement du seuil épileptogène peut se manifester, notamment chez les épileptiques.

- Appareil digestif

On observe fréquemment des nausées surtout en début de traitement, Occasionnellement on observe des troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, vomissements).

- Appareil cardiovasculaire

On observe occasionnellement une hypotension ou une bradycardie.

- Système urogénital

On observe occasionnellement ou rarement des troubles de la miction, une énurésie. Il est souvent difficile de distinguer ces manifestations des symptômes des affections traitées.

- Effets indésirables divers

Dans des cas rares ou isolés on observe des troubles visuels, une dysgueusie, des sueurs, une éruption cutanée, des troubles de la fonction hépatique, Paradoxalement,

le médicament peut provoquer des spasticités accrues chez certains patients, Il peut apparaître exceptionnellement une hypotonie musculaire qu'il est aisé de corriger par une réadaptation de la dose (en diminuant la dose administrée au cours de la journée et en augmentant éventuellement celle du soir)

1.7. Interactions médicamenteuses

Surveillance particulière en cas d'association avec :

- les antihypertenseurs (risque d'hypoTA)
- les antidépresseurs tricycliques (risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire)
- les dépresseurs du SNC (augmentation du risque sédatif)
- la L-dopa

1.8. Données de pharmacovigilance de l'AFSSAPS (34)

L'ensemble des cas rapportés (n=100) au système de pharmacovigilance jusqu'en mars 2012 est tout à fait en accord avec le profil de sécurité tel que décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Cependant le taux de notification est faible ce qui est un frein à la bonne connaissance du profil de sécurité du baclofène dans le traitement des addictions. Il s'agit essentiellement d'effets sédatifs (17%), de syndrome des jambes sans repos (4%), de syndromes extra pyramidaux (1%), d'insomnie (1%), de syndrome confusionnel (6%), de troubles mnésiques (2%), d'euphorie (1%), de troubles psychotiques (4%), de troubles dépressifs (1%), de crises d'épilepsie (5%), de syndrome de sevrage (1%), de dépendance (1%), de vertiges (5%), de céphalées (2%), d'encéphalopathie hépatique (1%), de troubles cardiovasculaires (4%), de troubles musculaires (4%), de troubles sexuels (2%), de troubles urinaires (4%), de troubles digestifs (6%), de troubles hépatiques (5%), de troubles cutanés (4%), de troubles hématologiques (1%), de cancer (1%), d'intoxication volontaire (7%).

Pour l'instant les effets indésirables ne remettent pas en question la poursuite de son utilisation hors AMM mais une poursuite de la surveillance est nécessaire en ce qui concerne certains effets : troubles neurologiques, troubles extrapyramidaux, accumulation en cas d'insuffisance rénale, troubles cardiovasculaires et hépatiques, abus et dépendance, syndrome amotivationnel, hémorragie digestive, interaction alcool baclofène et décès toute causes confondues qui s'élève à 4%.

L'ANSM a mis en ligne sur son site au mois d'aout 2013 un nouveau rapport sur les effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions (rapport d' avril 2013) spécifiant la survenue de nouveaux signaux : troubles mnésiques et sensoriels, insomnie, rétrécissement du champ visuel, décompensation maniaque, abus, dépendance, sevrage avec symptômes hallucinatoires, troubles anxieux paradoxaux, xérostomie, sudation excessive, allongement du QT, hypertriglycémie, prise de poids, SAS, diabète insipide, syndrome œdémateux, erreur de prise, accidents. Des mesures de minimisation des risques sont donc à envisager :

- bien choisir les patients éligibles au traitement, attention aux syndromes dépressifs et bipolaires sous jacent.
- Evaluation cognitive avant la mise en route du traitement.
- Eviter les accidents de titration, introduction précautionneuse et visite hebdomadaire.
- Education du patient notamment sur les risques de surdosage ou de sevrage brutal.
- Envisager le relais de la prescription par le médecin généraliste une fois la situation stabilisée.

2: Etudes cliniques testant de l'efficacité du Baclofène dans l'alcoolodépendance et les consommations à risque ou nocives

De nombreuses études testant l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence ou la diminution du craving chez des patients alcoolodépendants ont été publiées. Cependant, leur validité scientifique reste très discutable du fait de méthodologies et de critères variables, parfois biaisés, et donc peu comparables.

A ce jour, en aout 2013, les études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, scientifiquement valides, sont inexistantes.

Nous allons cependant présenter dans l'ordre chronologique les études princeps qui devraient servir de base à la recherche future.

Utilisé pour la première fois en 1993 par Krupitsky et coll., chez des patients alcooliques, le baclofène se montre supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression associées à la pathologie alcoolique (35). Le baclofène donné à 37,5 mg/j durant 3 semaines réduit l'anxiété et la dépression de façon significative par rapport

au placebo.

2.1. Effets du baclofène sur le sevrage alcoolique

En 2002, Addolorado et al. rapportent une disparition rapide des signes de sevrage chez 5 patients alcoolo-dépendants (4 Hommes), consommant 15 à 35 verres/j, présentant des signes de sevrage importants (score CIWA-A > 20), traités par baclofène 10 mg/8h. **(36)**

En 2006, les mêmes auteurs réalisent une nouvelle étude randomisée en simple aveugle sur 18 patients (3 Femmes) sous baclofène 30 mg vs 19 patients (2 Femmes) sous diazépam (0,5 à 0,75 mg/kg/j) au cours du sevrage alcoolique. Les auteurs concluent que le baclofène est tout aussi efficace que le diazepam même s'ils notent un effet moins marqué du baclofène, au cours des premières heures, sur l'anxiété, les sueurs et les tremblements et une efficacité moindre sur l'agitation. **(37)**

Stallings W et al concluent suite à une étude rétrospective sur 17 patients que le baclofène pourrait être efficace dans le sevrage alcoolique (12 patients classés en succès prophylactique du syndrome de sevrage, 2 échecs). **(38)**

2.2. Le baclofène comme traitement préventif des rechutes alcooliques

En 2000, Addolorato et coll. réalisent une étude portant sur 10 hommes « alcooliques », âgés en moyenne de 44 ans, consommant 8 verres/jour, depuis 15 ans, traités par baclofène 30 mg/jour pendant 1 mois. 8/10 hommes sont demeurés abstinents avec une disparition complète du craving à un mois. **(39)**

De manière concomitante, cette même équipe réalise une étude, randomisée, réalisée en double-aveugle vs placebo sur 39 patients alcoolo-dépendants (dont seulement 28 ont été éligibles à l'analyse), 17 sous baclofène 30 mg vs 11 sous placebo 70 % des patients sous baclofène restaient abstinents à un mois versus 21 % dans le groupe placebo. **(40)**

En 2004, Flannery et al. mènent une étude sur 9 hommes et 3 femmes, alcoolo-dépendants, traités par baclofène à la dose de 30 mg/j. 2 patients ont arrêté le traitement du fait d'effets indésirables. 6 l'ont interrompu avant 1 mois.

Ces données sont interprétées comme montrant une réduction significative du nombre de verres / jour de consommation et du nombre de jours de forte consommation, une augmentation du nombre de jours sans alcool, une diminution de l'anxiété et du craving. (41)

Olivier AMEISEN, cardiologue, fut le premier français à s'intéresser au baclofène : il s'y intéresse à la suite d'un article paru dans le New York Times en 2000 mettant en évidence la diminution du craving chez un cocaïnomane mis sous baclofène pour diminuer ses tensions musculaires. En se basant par la suite sur les expérimentations animales qui ont établi que le baclofène est le seul médicament qui supprime complètement la dépendance à l'alcool, la cocaïne, l'héroïne, la nicotine et les amphétamines mais que cet effet dépend de la dose (42), il a expérimenté le baclofène sur lui-même et a, en 2005 publié le premier cas de disparition complète de l'alcoolisme dans la littérature mondiale après l'échec de toutes les thérapeutiques dans son combat contre l'alcoolodépendance. Cette disparition de la maladie a de plus été obtenue rapidement (en quelques semaines) et sans le moindre effort (2). Son maintien de l'abstinence et son absence de craving durent depuis 9 ans sous traitement (12cp par jour).

Suite à cette publication il s'en est suivi un réel engouement et de nombreuses études ont été publiées.

En 2007, Bucknam A. et Agabio R et al publient 2 cases report sur des hommes de 50 ans alcoolodépendants, traités par baclofène à hautes doses et redevenus abstinentes. (43, 44)

En même temps addolorato et al. publient une étude sur 84 patients alcoolodépendants cirrhotiques (sevrés par diazépam). Il s'agit d'une étude en double aveugle, randomisée, baclofène 30 mg/j vs placebo, pendant 12 semaines.

Le taux de rechutes a été plus élevé dans le groupe placebo (45%) que dans le groupe Baclofène (19%) après 60 jours de traitement. Ils notent également une diminution plus importante dans le groupe baclofène des taux sanguins des enzymes hépatiques. (45)

En octobre 2008, olivier Ameisein publie son livre « le dernier verre »**(3)**, il relate son histoire et sa sortie de l'alcoolodépendance : en mars 2002, le professeur Ameisen prend le premier comprimé, qui lui procure certes, un certain bien-être, mais sans bouleverser son rapport à l'alcool. Ce n'est qu'en augmentant les doses nettement, un jour en janvier 2004 (270 mg, soit cinq fois plus que les doses usuelles), qu'il parvient à une « indifférence totale » vis-à-vis de l'alcool et donc une absence totale de craving.

En 2010, il réalise une série empirique portant sur 130 patients alcoolo-dépendants du Dr de Beaurepaire suivis avec un recul d'au moins 3 mois. Dans cette série, 59 % des patients présentaient une pathologie psychiatrique associée. 64 % avaient un traitement psychotrope (antidépresseur, anxiolytique) qui n'a pas été modifié. Les doses de baclofène ont été augmentées progressivement de 30 mg par semaine.

Les Résultats à 3 mois (N = 100) (ou 130 si l'on réintègre tous les patients dépendants inclus dans l'étude) 50 % des patients sont abstinents (38 % si l'on réintègre dans l'analyse tous les patients alcoolo-dépendants inclus). 34 % ont diminué leurs consommations d'au moins 50% (26 %) et 16% ont échoué ou rechuté (36 %).

Résultats à 6 mois (il ne reste plus que 61 patients) 53% des patients sont abstinents, 16% ont diminué leurs consommations de 50% et 31% ont échoué. Une diminution ou une suppression totale de l'envie de boire a été constatée chez 92 % des patients.

Les effets indésirables correspondent aux effets indésirables connus. Ils ont été fréquents (88 %) ; aucun effet grave n'est reporté. **(46)**

Garbutt a publié en 2010 un essai thérapeutique réalisé en double aveugle, baclofène 30 mg/j vs placebo pendant douze semaines. Le critère principal de jugement était le pourcentage de jours de forte consommation (définis comme une consommation ≥ 5 verres/jour). 76 % des patients ont terminé l'étude. Aucune différence n'a été observée au profit du baclofène en ce qui concerne le pourcentage de jours de forte consommation (25,9 % sous baclofène vs 25,5 % sous placebo). Il n'y a pas eu non plus de différence en ce qui concerne le pourcentage de jours d'abstinence, le délai de reprise du premier verre ou le délai de rechute (reprise d'une forte consommation), le craving. Le baclofène a diminué significativement l'anxiété. La tolérance a été bonne. **(47)**

Une 3ème cohorte a été présentée plus récemment par Rigal et al. Les patients en difficulté avec l'alcool ont été recrutés par deux médecins, un médecin généraliste et un psychiatre, en ambulatoire. Tous ont reçu du baclofène, sans sevrage préalable. La posologie moyenne était de 129 mg/j. Sur les 181 patients inclus, 132 patients ont été suivis pendant au moins un an. Parmi les patients revus, 80 % étaient abstinents ou avaient une consommation d'alcool inférieure aux seuils acceptés en France (58,6 % si l'on prend en compte tous les patients inclus). 92 % déclaraient avoir ressenti une diminution de leur craving.

La plupart des patients (85 %) ont eu des effets indésirables transitoires : fatigue ou somnolence (47 %), insomnie (26 %), troubles digestifs (19 %), vertiges (19 %), troubles sexuels (17 %). L'efficacité était également moins bonne en cas de troubles psychiatriques associés. **(48)**

Beaucoup plus récemment, en 2013, de Beaurepaire publie une étude sur 100 patients alcoolodépendants traités par baclofène à doses progressives sans limite supérieure, la dose moyenne prescrite est de 147 mg/j et suivis pendant 2 ans. Il a montré qu'alors qu'au début tous les patients étaient considérés à haut risque, ils n'étaient plus que 50% dès 3 mois de suivi. Le craving a diminué chez 92% des patients. Une relation a été mise en évidence entre le taux d'alcool consommé en grammes au départ et la dose de baclofène requise. Certains facteurs limiteraient l'efficacité du baclofène tels que l'existence d'une trouble psychiatrique associé, l'utilisation d'autres psychotropes, l'absence de réelle motivation pour arrêter de boire et la limitation d'augmentation des doses de baclofène à cause des effets secondaires. **(49)**

2.3. De nouvelles études cliniques françaises en perspective :

En France, le premier essai clinique de haut grade testant l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence chez l'alcool dépendant est en cours : BACLOVILLE. Des fonds ont été accordés à l'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), fin mai 2010, par le ministère de la santé dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) pour mener un essai clinique visant à évaluer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo sur la proportion des patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle selon les recommandations de l'OMS.

Il s'agit d'un essai multicentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, portant sur 320 patients ayant une consommation à risque élevé et/ou nocive, dépendants ou non et évaluant sur deux groupes parallèles, l'efficacité versus placebo du baclofène à fortes doses, jusqu'à 300 mg/j en ambulatoire.

La publication de ces résultats n'est pas attendue avant fin 2014.

Fin 2012, a été débutée une seconde étude de haut grade, hospitalière ALPADIR, financée par l'industrie pharmaceutique, les résultats sont prévus fin 2014.

En juin 2012, en attendant les résultats de cette étude l'ANSM a publié une nouvelle mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance mais avec une possibilité de prescrire au cas par cas.

Le 3 juin 2013, le président de l'ANSM le professeur Maraninchi a annoncé la mise en place prochaine d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en attendant les résultats définitifs de BACLOVILLE et ALPADIR.

2.4. Essai d'introduction d'un nouveau paradigme : indifférence ou inappétence

Avec la nouvelle expérience du baclofène, le dogme « zéro goutte d'alcool » en place jusqu'à présent semble tomber en désuétude : une consommation acceptable selon l'OMS semble possible sous baclofène sans entraîner de rechute dans la dépendance ou l'excès.

La diminution du craving permet au patient de ne pas retomber dans une alcoolisation excessive et dangereuse. Le baclofène permet une gestion du risque et c'est le seul médicament connu actuellement permettant cela. Il permet chez certains patients une totale indifférence vis-à-vis de tout alcool et même en cas d'absorption d'alcool ils ne finissent même pas leur verre.

Ceci peut nous permettre d'introduire un nouveau paradigme : l'abstinence totale ne serait pas nécessaire pour traiter tous les problèmes d'alcoolisme. C'est à confirmer par une étude de grade A.

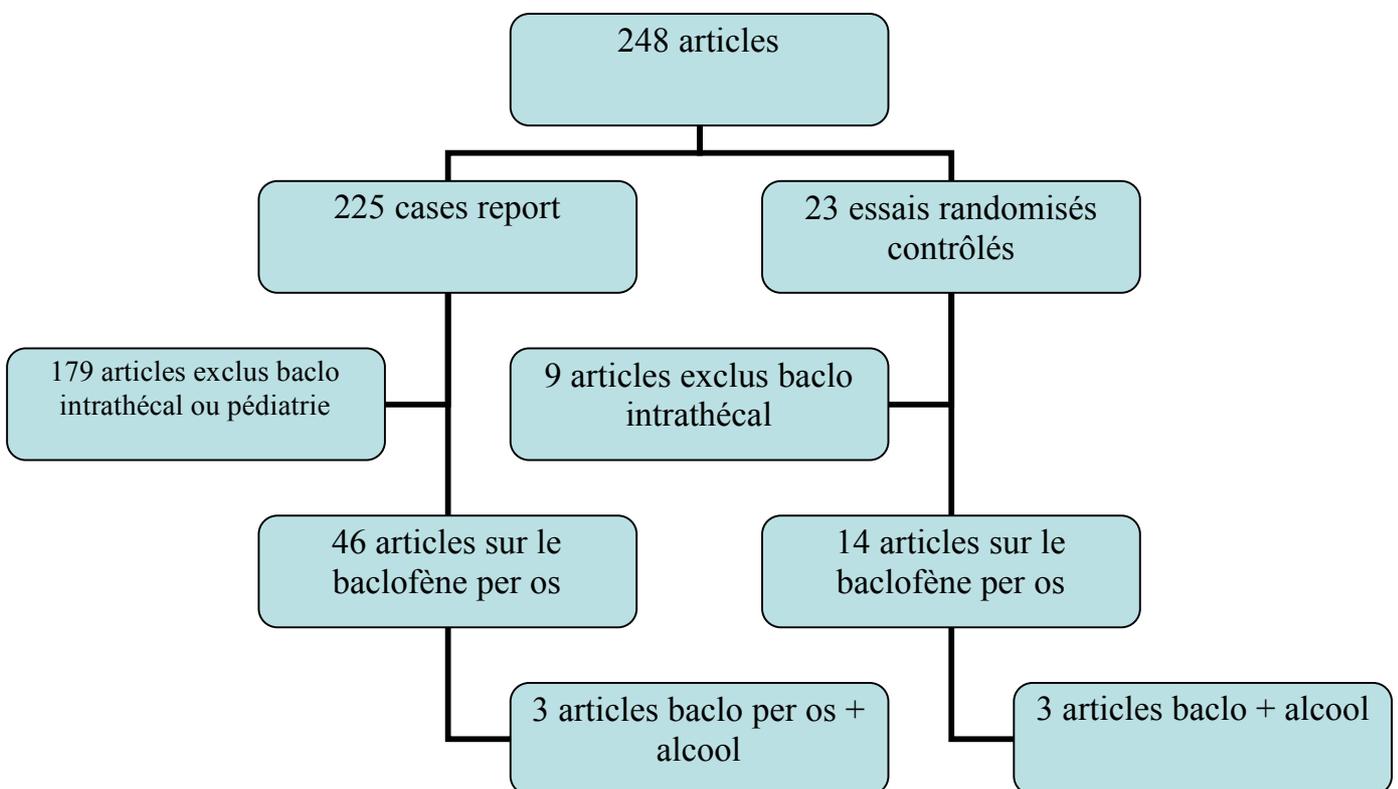
Revue de la littérature sur les effets secondaires du baclofène per os

1: Equation de recherche

Effectuée le 12/12/12 sur le site pub med :

- baclofène adverse effects + tous les articles + textes entiers + résumés disponibles + humains + anglais

- baclofène adverse effects + essais randomisés contrôlés + textes entiers + résumés disponibles + humains + anglais



2: Résultats

2.1. Les essais randomisés contrôlés (annexe 5)

2.1.1. Population

Revue de 60 études dont 14 essais randomisés contrôlés et 46 cases report avec au total 1491 patients, 977 dans les ERC et 514 dans les cases report.

Tous les patients avaient reçu du baclofène par voie orale seulement, mais seuls 32 patients du groupe cases report et 244 du groupe ERC le prenaient dans l'indication qui nous intéresse.

2.1.2. Durée et dose moyenne

La durée moyenne des ERC était de 4,9 semaines, la dose moyenne de baclofène était 40,3 mg/j. concernant les 3 articles où le baclofène était prescrit pour l'alcool la dose moyenne était un peu plus faible 36,6 mg/j mais la durée moyenne plus longue 13,3 semaines.

2.1.3. Effets secondaires

Les principaux effets secondaires rapportés étaient les nausées 11/14(78%), la somnolence 9/14(64%), les vertiges 8/14(57%), la fatigue 6/14(43%), les myalgies 6/14(43%), céphalées 6/14(43%), les douleurs abdominales 5/14(36%), les troubles du transit 3/14(21%), la confusion 3/14(21%), l'insomnie 2/14(14%), l'incontinence urinaire 2/14(14%), les troubles oculaires 2/14(14%), la sécheresse des muqueuses 2/14(14%), l'anxiété 2/14(14%), les douleurs dentaires 1/14(7%), les douleurs lombaires 1/14(7%), les douleurs thoraciques 1/14(7%), les hallucinations 1/14(7%), les troubles de concentrations 1/14(7%) et les cauchemars 1/14(7%).

Aucun effet secondaire grave n'a été retrouvé dans ces études.

2.2. Les cases report (annexe 6)

2.2.1. Doses moyennes

Dans 19/46 cases report, les effets secondaires observés survenaient au cours d'un surdosage, 72 patients avaient des doses supérieures à 200 mg soit 14%.

Dans 6/46 cases report, les effets secondaires observés survenaient au cours d'un sevrage soit chez 30 patients (6%).

Chez les 412 autres patients (80%), 21/46 cases report, les effets secondaires survenaient avec des doses moyennes de 32,5 mg de baclofène.

La dose moyenne de baclofène prise par les 32 patients traités pour l'alcool était de 156,6 mg.

2.2.2. Les effets secondaires

Les principaux effets secondaires rapportés peuvent être séparés en 2 catégories :

Effets secondaires graves : le coma 18/46(39%), les convulsions 13/46(28%), l'insuffisance respiratoire 9/46(19%), les délires et hallucinations 8/46(17%), la bradycardie 6/46(13%), l'hypotension artérielle 6/46(13%), l'aréflexie 3/46(6%), l'hypothermie 3/46(6%), le décès 1/46(2%), le syndrome frontal 1/46(2%), la tétra parésie 1/46(2%), le syndrome extra pyramidal 1/46(2%), le diabète insipide 1/46(2%), le syndrome malin des neuroleptiques 1/46(2%), le takotsubo(myocardite de stress) 1/46(2%), le mutisme 1/46(2%).

Effets secondaires bénins : la fatigue 6/46(13%), la confusion 5/46(11%), les nausées 5/46(11%), les troubles du transit 5/46(11%), les céphalées 4/46(8%), les vertiges 4/46(8%), la somnolence 2/46(4%), les troubles urinaires 2/46(4%), l'hypotonie 2/46(4%), les éruptions cutanées 2/46(4%), les douleurs abdominales 1/46(2%), les douleurs lombaires 1/46(2%), les troubles du gout 1/46(2%), les malaises 1/46(2%), l'anxiété 1/46(2%), l'insomnie 1/46(2%).

Le patient décédé avait ingéré 2000 mg de baclofène.

Les patients ayant présenté des convulsions ou un coma avaient pris des doses élevées de baclofène allant de 200 à 2000 mg (8<300mg dont 4 insuffisants rénaux, 300 mg<3<500mg, 500mg<4<1000mg, 3>1000mg).

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est :

Evaluation de la tolérance clinique du baclofène à hautes doses comme traitement permettant un sevrage et une abstinence en alcool ou une consommation normale selon les recommandations de l'OMS, après un an de suivi en ambulatoire.

Matériels et méthode

1: Type d'étude

Il s'agit d'une étude d'observation rétrospective (les données manquantes ont été récupérées après par téléphone ou au cours de consultations) dans une population débutant un traitement par baclofène ayant pour but de diminuer ou arrêter totalement l'alcool.

Les patients ont été inclus entre octobre 2008 et novembre 2009.

Ils ont été suivis durant une période d'au minimum un an.

Critère d'inclusion :

Tout patient demandant une aide dans la prise en charge de sa pathologie alcoolique.

Critère d'exclusion :

- Patients voulant utiliser le baclofène pour le sevrage d'une substance ou comportement addictif autre que l'alcool (cocaïne, héroïne, codéine, boulimie...)
- Patients mineurs
- Patientes enceintes
- Patients présentant une contre-indication absolue à la prise de baclofène : porphyrie.

Il n'y a aucun autre critère d'exclusion biomédical psychologique et social.

Les patients présentant une cirrhose ne sont pas exclus de l'étude.

Toutes les pathologies psychiatriques sont acceptées ainsi que toutes les coprescriptions et autres addictions concomitantes.

Les SDF et sans papiers sont aussi acceptés.

2: Déroulement de l'étude

Inclusion de patients en ambulatoire après avoir rempli une fiche de consentement éclairé (annexe 3) à l'aide d'un médecin prescripteur : médecin généraliste libéral dans Paris.

Les patients, tous demandeurs d'une aide de prise en charge d'alcool ont été suivis en ambulatoire durant au moins un an.

Les doses ont été augmentées de façon progressive, sans limitation dans la posologie : le dosage est augmenté jusqu'à la réduction du craving, voire sa suppression.

Les patients ont été suivis tous les quinze jours les premiers mois, puis de façon décroissante avec le temps.

Les patients présentant le plus de problèmes bio-médico-psycho-sociaux ont été suivis toutes les semaines au début.

2.1. Critères étudiés

90 variables bio-médico-psycho-sociales ont été recueillies au total durant les consultations :

Le sexe, l'âge, la quantité d'alcool absorbée par jour, les pathologies somatiques et psychiatriques ainsi que les traitements associés, les effets secondaires, les marqueurs biologiques (CDT et GGT) ainsi que la situation socioprofessionnelle ont été recueillis dès le début de l'étude.

2.2. Surveillance des critères au cours de l'étude

Il s'agit d'une surveillance clinique et para-clinique, basée sur l'auto-évaluation des patients et de l'entourage.

Au fil des consultations, nous avons recueilli les dosages efficaces du baclofène, les dosages maximaux pris, ainsi que les effets indésirables observés durant l'étude et leurs conséquences. (annexe 4)

Si les patients ne venaient plus en consultation, nous les avons rappelés un an après la mise sous baclofène pour faire le point sur leur compliance et leur consommation d'alcool.

Le craving a également été analysé à l'aide d'une échelle visuelle numérique notée de 0 à 10 (avant et après un an de traitement).

Les marqueurs biologiques (CDT et GGT) ont été recueillis au début et à la fin de

l'étude.

La santé perçue a été évaluée à partir d'un questionnaire généraliste non validé.

3: Statistiques

Les statistiques présentées dans cette étude sont essentiellement descriptives.

Les résultats concernant les variables numériques sont présentés sous forme de moyennes avec écart type. Les résultats concernant des variables quantitatives sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées à l'aide des tests de Khi-2 ou de Fischer selon les effectifs théoriques. Les moyennes de variables quantitatives ont été comparées par le test de Student. Le seuil de significativité alpha est celui communément admis de 5%.

4: Résultats

4.1. Caractéristiques de la population étudiée

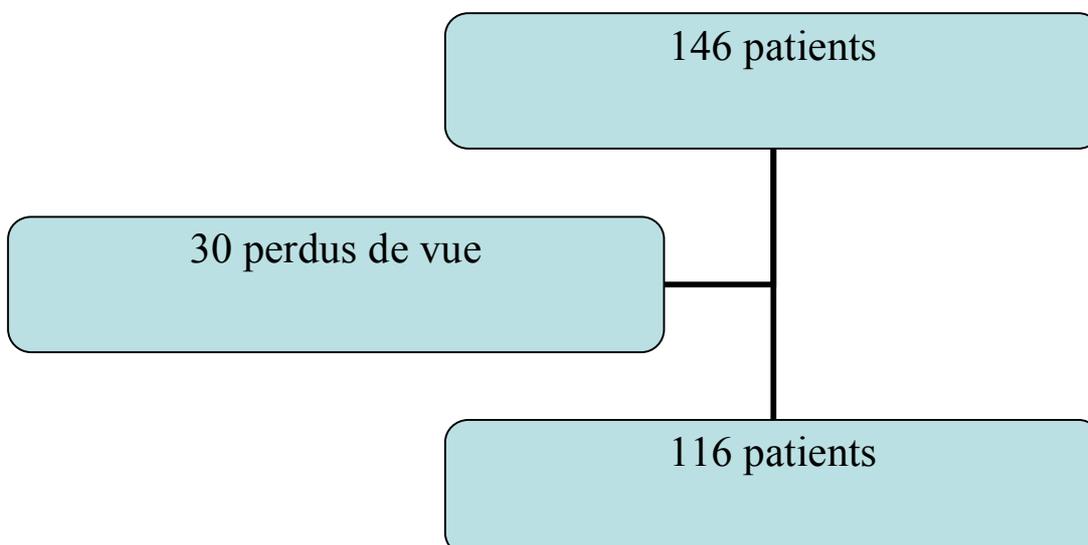
4.1.1. Nombres de sujets inclus

Nous avons inclus 146 patients au début de l'étude.

116 patients ont été suivis pendant une période de 1 an.

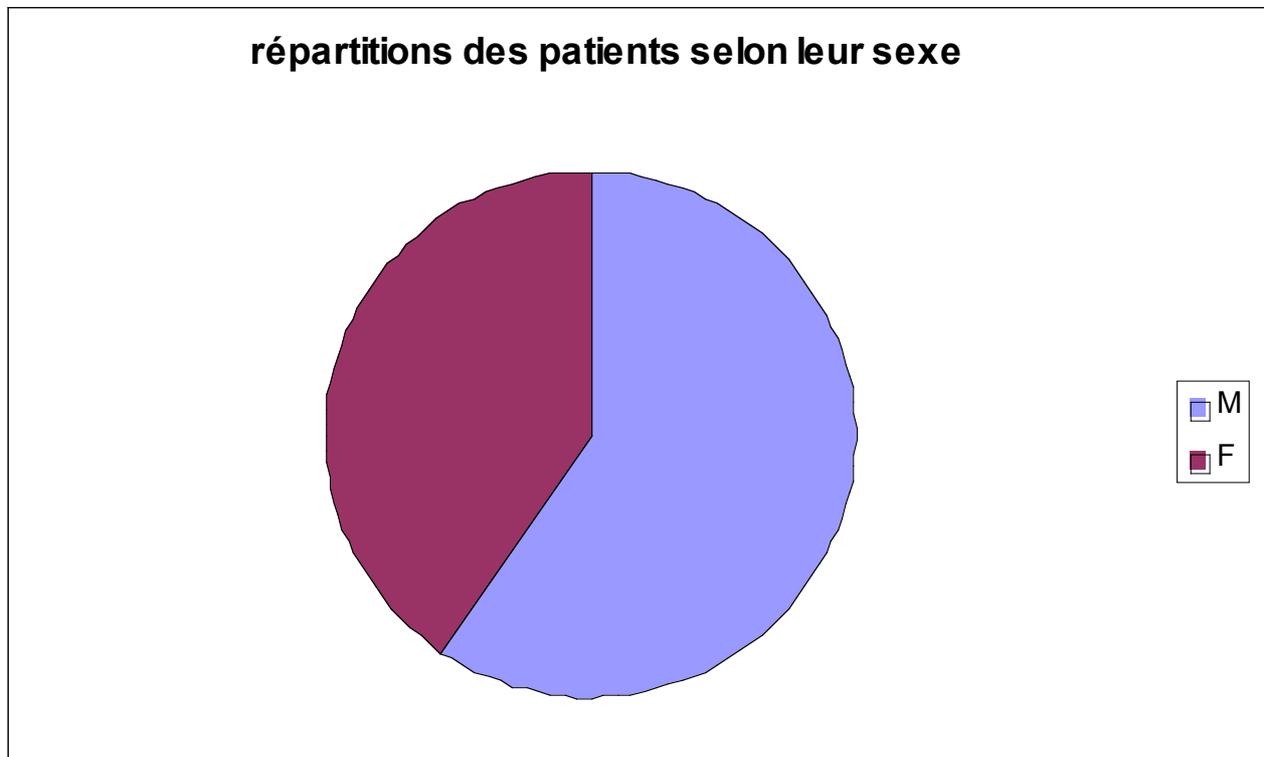
30 ont été perdus de vue (changement de domicile, changement de numéro de téléphone avec impossibilité de les contacter à un an, patients ne désirant pas répondre au questionnaire téléphonique, patients décédés)

Le taux de participation était de 79,5%.



4.1.2. Sex ratio

La population de cette étude se compose de 47(40,5%) femmes et 69(59,5%) hommes



Sex ratio : 1,47

4.1.3. Âge de la population

L'âge moyen de la population est de 45 ans +/- 11.

4.1.4. Répartition en fonction de la situation familiale

53% des patients étaient en couple et 34% avaient des enfants au domicile

4.1.5. Troubles psychiatriques principalement rencontrés

Parmi les patients présentant une pathologie psychiatrique,

71 ont un syndrome dépressif,

12 ont un trouble bipolaire,

8 ont une psychose,

100 ont un trouble anxieux,

29 sont « borderline » = état limite,

63 ont une insomnie.

(Un patient peut présenter plusieurs pathologies psychiatriques associées)

4.1.6. Traitements psychotropes

- 74 (63%) sous anxiolytiques,
 - 4 (3,4%) sous traitement thymorégulateurs,
 - 14 (12,1%) sous neuroleptiques,
 - 46 (39,7%) sous traitement antidépresseurs,
 - 49 (42,2%) sous somnifères,
 - 23 (19,8%) ont un traitement substitutif (méthadone : 7 buprénorphine : 16),
- Nous notons également que 45 patients prennent un traitement pour une pathologie somatique, soit 39% des patients (pathologies cardiovasculaires en majorité).

4.1.7. Autres addictions

- 100 (soit 86,2%) fument du tabac,
- 50 (43,1%) fument du cannabis,
- 22 (19%) ont pris de l'héroïne,
- 19 (16,4%) ont des troubles du comportement alimentaire,
- 28 (24,1%) prennent de la cocaïne,
- 17 (14,7%) présente une addiction à la codéine,
- 14 (12,1%) ont des compulsions d'achat,
- 4 (3,4%) ont une dépendance aux jeux,
- 8 (6,9%) ont une dépendance au travail,
- 4 (3,4%) ont une dépendance au sexe,
- 2 (1,7%) ont une dépendance à internet.

4.1.8. Activités professionnelles

- 70 (60,3%) des patients travaillent,
- 14 (12,1%) des patients sont au chômage,
- 8 (6,9%) des patients sont en arrêt de travail,
- 7 (6%) des patients sont en invalidité,
- 1 (0,9%) des patients sont étudiants,
- 12 (10,3%) des patients sont retraités,
- 4 (3,4%) des patients sont rentiers.

4.2. Données concernant les patients et l'alcool

4.2.1. Prise d'alcool

La moyenne de prise d'alcool journalière avant la mise en route du baclofène est de 176 grammes (+/- 100), soit un peu moins de 18 unités-alcool par jour.

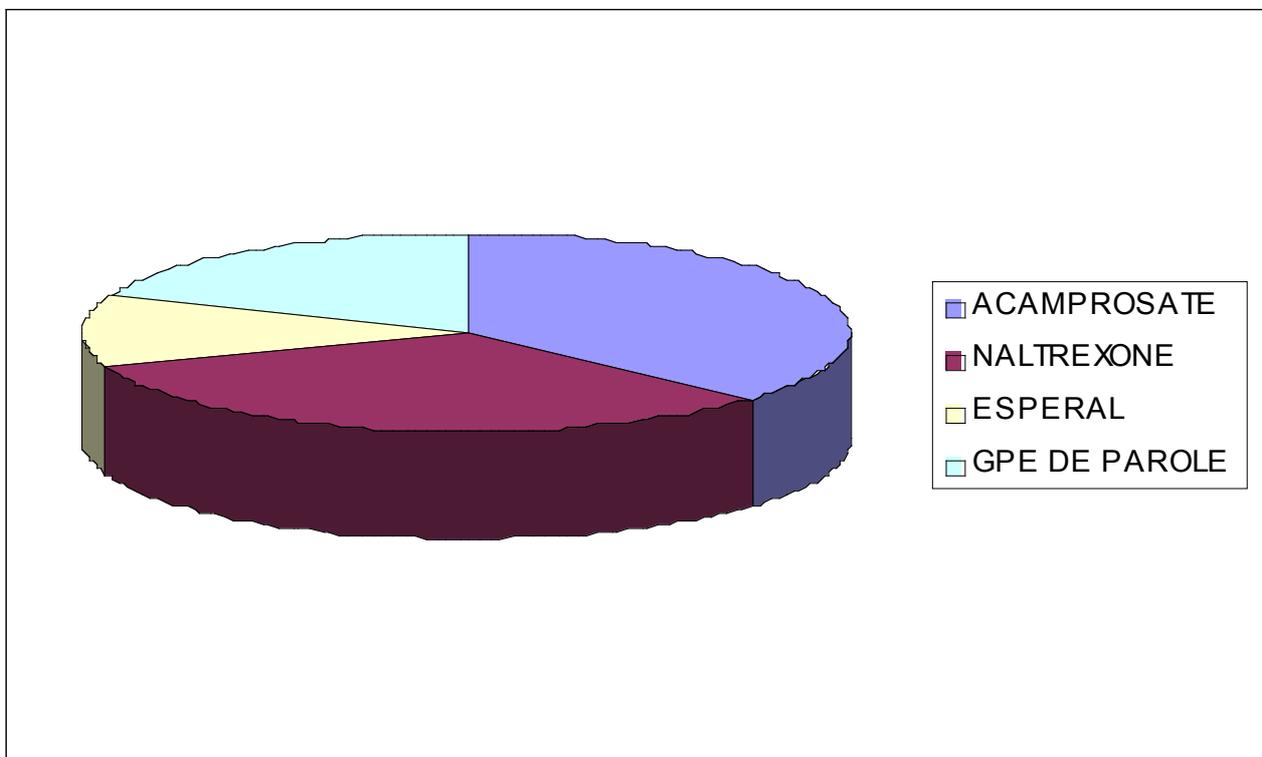
87 patients étaient dépendants soit 75%.

109 patients consomment de l'alcool tous les jours soit 94%.

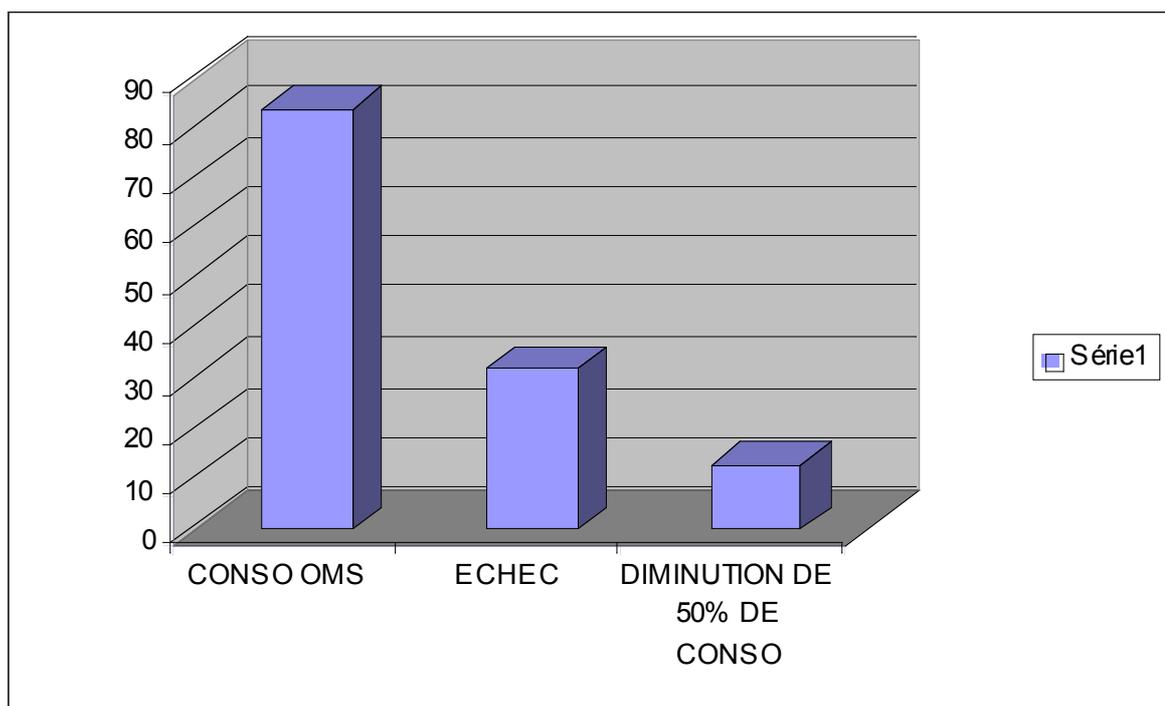
4.2.2. Traitements et cures antérieures

67 avaient déjà essayé l'acamprosate, 60 le naltrexone et 22 le disulfiram

34 avaient déjà essayé les groupes de paroles.



4.3. Etude de la prise du baclofène



4.3.1. Posologie moyenne

Les 146 patients ont pris du baclofène pendant au moins un an, avec une adaptation progressive de la dose efficace.

La dose efficace est obtenue lorsque les patients ont une diminution voire suppression du craving.

La posologie moyenne journalière de baclofène à 1 an est de 159 mg +/- 86, soit près de 16 comprimés.

Rappelons que la posologie maximum recommandée par le dictionnaire Vidal® est de 75 mg/jour en ambulatoire.

4.3.2. Posologie du baclofène en fonction du poids

La posologie moyenne est de 2,3 mg/kg avec un écart type de 1,3, en fonction de la dose maximale.

4.3.3. Résultats sur la consommation alcoolique à un an

Après un an de suivi, sous baclofène, les résultats sur la consommation d'alcool sont les suivants :

- 84 patients consomment de l'alcool de façon acceptable selon les critères OMS, soit

72,4%

- 32 patients sont considérés comme échec, avec une persistance de la prise alcoolique, soit 37,6%
- dont 13 patients qui ont réduit leur consommation de plus de 50%, mais consomment plus d'alcool que les critères OMS, soit 11,2%

4.3.4. Effets du baclofène sur le craving

Le baclofène joue un rôle majeur sur le craving, entraînant une baisse de ce dernier.

86% des patients ont ressenti une diminution du craving. 60,3% des patients ont ressenti une diminution de moitié du craving.

- Avant la mise du traitement, le craving mesuré par échelle visuelle analogique était de 7,5/10,
- Après un an, le craving est de 2,9/10.

4.3.5. Effets indésirables fréquents (>10%) recensés du baclofène

Tableau 1 : Effets indésirables en fonction de la dose de baclofène prescrite

	% (n)	< 90 mg	90-120 mg	120-180 mg	>180 mg
Somnolence	45 % (52)	48 %	13 %	27 %	12 %
Coup de barre	29 % (30)	37 %	17 %	26 %	20 %
Fatigue	23 % (27)	48 %	15 %	26 %	11 %
Insomnie	20% (23)	35 %	17 %	26 %	22 %
Vertige	20% (23)	56 %	13 %	22 %	9 %
Céphalées	13 % (15)	40 %	20 %	27 %	13 %
Mémoire	12 % (14)	50 %	7 %	22 %	21 %
Tb concentration	11 % (13)	46 %	0 %	31 %	23 %
Excitation	11 % (13)	62 %	0 %	23 %	15 %
Modification libido	10 % (11)	64 %	9 %	27 %	0 %
Transpiration	10 % (11)	18 %	0 %	65 %	18 %
Nausée	10 % (11)	64 %	18 %	18 %	0 %

	% (n)	Permanents	< 90 mg	90-120 mg	120-180 mg	>180 mg
Somnolence	45 % (52)	49 %	48 %	13 %	27 %	12 %
Coup de barre	29 % (30)	40 %	37 %	17 %	26 %	20 %
Fatigue	23 % (27)	57 %	48 %	15 %	26 %	11 %
Insomnie	20% (23)	52 %	35 %	17 %	26 %	22 %
Vertige	20% (23)	35 %	56 %	13 %	22 %	9 %
Céphalées	13 % (15)	33 %	40 %	20 %	27 %	13 %
Mémoire	12 % (14)	64 %	50 %	7 %	22 %	21 %
Tb concentration	11 % (13)	46 %	46 %	0 %	31 %	23 %
Excitation	11 % (13)	53 %	62 %	0 %	23 %	15 %
Modification libido	10 % (11)	55 %	64 %	9 %	27 %	0 %
Transpiration	10 % (11)	91 %	18 %	0 %	65 %	18 %
Nausée	10 % (11)	55 %	64 %	18 %	18 %	0 %

Tableau 2 : conséquences des effets secondaires sur la poursuite du traitement

	%(n)	Permanents	Arrêt du traitement	Limitation augmentation posologie	Aucune modification du traitement	Introduction d'un traitement symptomatique
Somnolence	45 % (52)	49 %	10 %	42 %	4 %	44 %
Coup de barre	29 % (30)	40 %	7 %	43 %	7 %	43 %
Fatigue	23 % (27)	57 %	15 %	41 %	3 %	41 %
Insomnie	20% (23)	52 %	4 %	39 %	52 %	4 %
Vertige	20% (23)	35 %	26 %	4 %	13 %	57 %
Céphalées	13 % (15)	33 %	13 %	0 %	27 %	60 %
Mémoire	12 % (14)	64 %	36 %	43 %	7 %	14 %
Tb concentration	11 % (13)	46 %	23 %	54 %	8 %	15 %
Excitation	11 % (13)	53 %	0 %	8 %	0 %	92 %
Modification libido	10 % (11)	55 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Transpiration	10 % (11)	91 %	9 %	9 %	9 %	73 %

Nausée	10 % (11)	55 %	36 %	37 %	0 %	27 %
--------	-----------	------	-------------	-------------	-----	------

4.3.6. Santé perçue au début de l'étude

- mauvaise 64%
- satisfaisante 24%
- bonne 12%

Discussion

Le baclofène est utilisé depuis 2008 hors AMM dans le traitement des addictions, à l'alcool principalement. Les arguments neuropharmacologiques sont importants, les premières études prometteuses et les patients sont très demandeurs. Il semblerait permettre une induction et un maintien de l'abstinence mais aussi une réduction des doses d'alcool consommées et une amélioration des signes immédiats de sevrage physique. Les doses potentiellement utilisables sont nettement supérieures à celle utilisées dans le traitement de la spasticité, et les comorbidités des patients peuvent conduire des variations dans les profils d'effet indésirable initial au produit.

Le but de ce travail était d'étudier le résultat à un an de la prise de baclofène sur l'abstinence ou la possibilité de « gérer » une consommation d'alcool selon les recommandations de l'OMS chez des patients présentant une dépendance ou un mésusage mais surtout d'évaluer la tolérance et la sécurité du baclofène à fortes doses à court terme et à moyen et long terme.

1: A court terme

Le baclofène est prescrit depuis 1974 pour la spasticité per os à faibles doses et par voie intrathécale à plus fortes doses. Il est donc utilisé de manière courante depuis très longtemps et la sécurité est bien connue. De nombreuses publications traitent des effets secondaires, du surdosage et du sevrage. Environ 450 articles ont été trouvés sur pub med, mais pour la plupart il s'agit de case report traitant du baclofène intrathécal.

1.1. Revue de la littérature sur les effets secondaires du baclofène per os.

Toutefois la revue de la littérature a permis de mettre en évidence un certain nombre de choses :

-existence de très nombreux effets secondaires bénins fréquents même à des doses faibles et aggravés par l'augmentation des doses. Il s'agit des mêmes effets

secondaires observés dans notre étude, que nous verrons un peu plus bas.

-existence de rares effets secondaires graves à des doses très élevées, supérieures à 200mg et survenant dans des contextes d'overdose ou de sevrage brutal. Il s'agit principalement de coma, de convulsion et de détresse respiratoire mais un décès a aussi été observé.

Aux vues de ces données la balance bénéfice risque semble être en faveur du baclofène mais la question reste cependant en suspens en attendant d'autres études avec de plus forts niveaux de preuve.

Le profil de tolérance du baclofène à fortes doses per os semble être bien moins connu. Et les effets indésirables du baclofène semblent être un frein dans la réussite du traitement : plus les effets sont importants moins le baclofène paraît efficace.

C'est pourquoi nous nous y sommes intéressés et voici nos principaux résultats.

1.2. Synthèse des principaux résultats de l'étude

Le traitement était le plus souvent un traitement de « la dernière chance », dit compassionnel, chez des patients ayant déjà essayé de nombreuses thérapies médicamenteuses ou non. C'est pour cette raison qu'aucun critère d'exclusion n'a été établi.

146 patients ont été inclus. Une seule autre équipe, Rigal (de Beaurepaire et Jaury) en 2011, a inclus un nombre aussi important de patients pour étudier le baclofène (132 patients).

Le suivi sur un an. C'est une des recommandations de l'EMA (European Medicines Agency) de 2010 pour les études sur les molécules concernant l'alcool.

Aucune limite dans le dosage n'a été instaurée au départ, la dose moyenne de 159 mg est supérieure par rapport aux autres études portant sur le baclofène et l'alcool (se limitant à 30 ou 90 mg maximum). Rien ne permettait de prévoir la dose nécessaire avant le traitement.

Nous n'avions pas demandé aux personnes incluses de se sevrer en alcool avant la prise du baclofène, nous n'avions pas interdit la prise d'alcool en même temps que la

prise de baclofène. Aucun patient n'a été hospitalisé pour la mise en route du traitement.

C'est la première fois qu'un traitement permet de boire de l'alcool avec un contrôle sans tomber dans l'excès.

Le baclofène étant bien toléré avec la prise concomitante d'alcool (50), il n'est donc pas interdit de concilier baclofène et alcool.

L'absence de craving ne fait pas plonger le patient dans une alcoolisation excessive et dangereuse. Le baclofène permet une gestion du risque et c'est le seul médicament connu actuellement permettant cela.

Ceci peut nous permettre d'introduire un nouveau paradigme : l'abstinence totale ne serait pas nécessaire pour traiter tous les problèmes d'alcoolisme. C'est à confirmer par une étude de grade A.

Le baclofène a été prescrit à doses progressivement croissantes, jusqu'à ce que les patients éprouvent une diminution ou une suppression de leur appétence suffisante pour les rendre indifférents à l'alcool.

Le baclofène a permis à un an une consommation à faible risque selon les recommandations OMS (abstinence comprise) chez 72% des patients.

Les effets secondaires ont été nombreux mais bénins, par ordre de fréquence :

Somnolence(45%), coup de barre(29%), fatigue(27%), insomnie(23%), vertiges(23%), céphalées(15%), troubles de mémoire(14%), troubles de concentration(13%), excitation(13%), modification de la libido(11%), transpiration(11%), nausées(11%).

Ils sont apparus à des doses faibles inférieures à 90 mg/j.

Ils semblent s'estomper entre 90 et 120 mg/j puis réapparaître lorsque l'on augmente les doses au dessus de 120mg/j.

Nous avons ensuite étudié leurs caractères permanents ou transitoires.

Lorsqu'ils étaient présents ils ont été permanents chez 49% des patients somnolents, 40% des patients présentant un coup de barre, 57% des patients fatigués, 52% des patients insomniaques, 35% des patients présentant des vertiges, 33% des patients

atteints de céphalées, 64% des patients avec des troubles de mémoire, 46% des patients avec des troubles de concentration, 53% des patients excités, 54% des patients présentant une modification de la libido, 91% des patients atteints de transpiration, et 55% des patients atteints de nausées.

Pour finir nous nous sommes intéressés aux conséquences de ces effets secondaires sur la prise du baclofène : arrêt du traitement, limitation d'augmentation des posologies ou introduction d'un traitement symptomatique de ces effets secondaires.

La posologie n'a pas pu être augmentée chez 42% des patients somnolents, 10% ont arrêté le traitement et un traitement symptomatique a été introduit chez 44% d'entre eux. Les mêmes conséquences ont pu être observées concernant les coups de barre et la fatigue.

La posologie a été limitée chez 39% des patients présentant une insomnie et 52% ont pu poursuivre le traitement sans problème.

26% des patients présentant des vertiges ont arrêté le baclofène alors que 57% ont poursuivi le traitement associé à un traitement symptomatique.

27% des patients présentant des céphalées ont poursuivi le baclofène sans problème et 60% ont bénéficié d'un traitement symptomatique associé.

La posologie a été limitée chez 43% des patients présentant des troubles de mémoire et le traitement a été arrêté chez 36% d'entre eux.

Les troubles de concentration ont limité l'augmentation des posologies de baclofène chez 54% des patients atteints.

L'excitation et les modifications de la libido et les transpirations n'ont entraîné aucun arrêt ni aucune limitation de posologie mais tous les patients atteints ont reçu un traitement symptomatique.

Les nausées ont entraîné 36% d'arrêt du baclofène, 37% de limitation des posologies et 27% de mise en route d'un traitement symptomatique.

Les effets secondaires les plus gênants semblent être les troubles de mémoire et les nausées qui ont engendré un tiers d'arrêt du traitement quand ils étaient présents.

La somnolence, les coups de barre, la fatigue, les nausées, les troubles de concentration et l'insomnie sont les plus grands pourvoyeurs de limitation des

posologies. Des traitements symptomatiques ont été prescrits pour quasiment tous les types d'effets secondaires rencontrés.

1.3. Principaux biais

Biais de recrutement:

Les patients avaient pour la plupart tout essayé pour arrêter leur mésusage et/ou dépendance. Il s'agissait d'un traitement de la dernière chance pour eux, traitement dit de compassion.

La plupart des patients avait lu le livre du Pr Ameisen, ils voulaient tous y croire, d'ailleurs certains patients venaient et demandaient explicitement à être mis sous baclofène.

Par ailleurs, beaucoup de forums internet se sont mis en place ces deux dernières années relatant les réussites de patients sous baclofène. Les patients étaient au courant de l'intérêt de cette nouvelle molécule.

Biais d'intervention :

Un seul médecin a inclut tous les patients : ce médecin, réputé et reconnu dans le domaine de l'addiction, a pu jouer un rôle dans la réussite du traitement.

Les patients suivis par ce médecin se sentent privilégiés (« j'ai un médecin pas comme les autres, reconnu dans son domaine », « il me prescrit un médicament hors AMM »)

Le médecin ayant lui-même des effets positifs et négatifs comme un médicament a eu un rôle déterminant dans le suivi et la réussite du traitement : le « médecin médicament » de Balint.

Perdus de vue :

30 patients ont été perdus de vue durant l'étude.

Les patients ne venaient plus en consultation : avaient-ils arrêté le baclofène ? Ont-ils eu des effets secondaires graves ? Ont-ils trouvé un médecin prescripteur plus proche de leur domicile ?

1.4. Etude de la méthodologie

Dans notre étude, les effets placebo et nocebo sont présents et jouent un rôle majeur dans les résultats. Les effets secondaires et la réussite sont-ils dus au médicament en lui-même ou au fait de prendre un médicament ? Ou sont-ils dus à l'arrêt de l'alcool lui-même ?

Etude du tableau de données.

Le tableau a été réalisé en début d'étude avec tous les questions pré établies.

Ils ont été remplis parfois de manière prospective au cours de consultations et grâce aux données présentes dans les dossiers médicaux de manière rétrospective. Cependant certaines données, notamment les effets secondaires étaient manquants dans les dossiers, les patients ont donc été appelés au téléphone et questionnés sur des effets secondaires parfois ressentis plusieurs mois en arrière. Bien évidemment pour des résultats plus précis, une étude prospective randomisée contrôlée est nécessaire. Cette étude d'ailleurs en cours, BACLOVILLE, devrait répondre à nos questions, les premiers résultats seront disponibles en 2014.

D'autre part certaines questions ont été posées à postériori comme la santé perçue et le craving car ces données n'apparaissaient pas dans les dossiers.

Les troubles psychiatriques ont été décrits en plusieurs catégories, mais est-ce qu'un médecin généraliste évalue de la même façon un patient qu'un psychiatre, et ce malgré le DSM IV censé harmoniser les diagnostics ?

2: A moyen et long terme

Préciser la sécurité et la tolérance du baclofène va devenir crucial en effet on a bien vu que les effets secondaires étaient un facteur d'échec du baclofène prescrit à fortes doses dans les problèmes d'alcool. L'effet du médicament semble être corrélé aux doses prescrites qui peuvent-elles même être limitées par les effets secondaires.

Toutes les études actuelles ont étudié le baclofène à court terme. De nouvelles interrogations vont se présenter à nous concernant l'efficacité et la tolérance du traitement à moyen et long terme ? Le baclofène dans cette indication est il un traitement à vie ? Et à quelles posologies ? y a-t-il un effet rebond à l'arrêt du traitement ? Ou encore l'effet s'estompe t il avec le temps ?

Conclusion

L'alcoolisme est un problème majeur de santé publique en France. Près d'un patient sur cinq consultant un généraliste a un problème avec l'alcool. (51)

Le baclofène semble être efficace à fortes doses dans la prise en charge des problèmes d'alcool.

Deux études à grande échelle contrôlées et randomisées sont en cours actuellement et permettront peut être de confirmer nos résultats.

La seule limite de ce traitement semble être les effets secondaires entraînés.

En effet la tolérance du médicament est très importante et pour la sécurité du patient et pour la réussite du traitement puisqu'une mauvaise tolérance entraîne une limitation d'augmentation des doses voire un arrêt du traitement et donc une diminution de l'efficacité de celui-ci.

Nous n'avons observé aucun effet secondaire grave dans notre étude, les effets secondaires semblaient apparaître à partir de 90mg de baclofène par jour et s'emblaient s'estomper avec le temps.

Dans la littérature les effets secondaires graves sont en grande majorité survenus dans des contextes d'overdose ou de sevrage brutal.

On peut donc se demander s'il existe un mode d'augmentation posologique qui permette de réduire les effets secondaires.

A plus long terme, il se pose la question de la posologie d'entretien et de la durée du traitement, définitif ou non ? on peut également s'interroger sur la balance bénéfice risque chez un patient qui a une consommation à faible risque.

Bibliographie

1- Canarelli T, Cadet-Tairou A, Palle C. indicateurs de la morbidité/mortalité liées à l'alcool en France, BEH thématique, 34-35 / 12 septembre 2006.

1 bis- Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France, Eur J Public Health. 2013 Aug; 23(4):588-93.

2- Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcoholdependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician, Alcohol Alcohol 2005, 40, p. 147-50.

3- Ameisen O. Le Dernier Verre, Paris : Denoël, 2008, 288pp.

4- Goodman A. Addiction, définition and Implications, Br. J. of Addic, 1990, 85, 1403-1408.

5- Société Française d'Alcoologie. Choix et définitions des termes essentiels de la pratique alcoologique. In : RPC-Les conduites d'alcoolisation. Alcoologie et Addictologie 2001;23(4S): 1-76.

6- Recommandations de la SFA 2003 - Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque - Usage nocif Alcoologie et Addictologie 2003 ; 25 (4S) :1-92.

7- Verheul R., Van den Brink, W & Geerlings. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol, Alcohol and Alcoholism, 1999 (2); 197-222.

8- Anderson P., Gual A., Colom J., INCa (trad.). Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. Paris, 2008; 141 p

9- Poggieter A.S, Deckers F, Geerlings P. Craving and relapse measurement in alcoholism, Alcohol and Alcohol. 1999 (2); 254-260.

10- Lhermitte M, Klein A, Danel T. Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool , Ann Toxicol Anal, 2002; 14(1): 58-63.

11- Moirand R, Kerdavid F, Loreal O, Hubert N, Leroyer P, Brissot P, Lescoat G. Regulation of ferritin expression by alcohol in a human hepatoblastoma cell line and in rat hepatocyte cultures, JHepatol 1995; 23: 431-439.

- 12- Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of meta-analysis, *Alcohol Clin Exp Res*, 2004; 28(1):51-6.
- 13- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art.
- 14- Mason BJ, Lehert P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data, *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Mar; 36(3):497-508
- 15- Streeton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Alcohol Alcohol*. 2001 Nov-Dec; 36(6):544-52.
- 16- Bouza C, Magro A, Muñoz A, Amate J M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review *Addiction*, 99, 811–828.
- 17- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12.
- 18- Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A. et coll. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence: The COMBINE Study: a randomized controlled trial, *JAMA* 2006; 295 : 2003-2017.
- 19- Donovan D.M., Anton R.F., Miller W.R. et coll. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study) : examination Of posttreatment drinking outcomes, *J Stud Alcohol Drugs* 2008; 69 : 5 13.
- 20- Jarosz J, Miernik K, Wąchal M, Walczak J, Krumpl G. Naltrexone (50 mg) Plus Psychotherapy in Alcohol-Dependent Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2013 May; 39(3):144-60.
- 21- Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?, *Addiction*. 2013 Feb; 108(2):275-93
- 22- Vidal 2011: monographie Esperal® 775-776.

- 23- Martindale, the complete drug reference: disulfiram.
http://medicinescomplete.com/mc/martindale/current/2731t.htm?q=disulfiram&t=search&ss=text&p=1#_hit.
- 24- Petrov I, Krogh J, Nordentoft M. Ugeskr Laeger. Meta-analysis of pharmacological therapy with acamprosate, naltrexone, and disulfiram--a systematic review, 2011 Nov 28; 173(48):3103-9.
- 25- Paré C, Fortier J, Pharmactuel. Les traitements du sevrage de l'alcool, Vol. 40 N° 1 Janvier - Février 2007 ; 25-32.
- 26- Johnson BA. Uses of topiramate in the treatment of alcohol dependence, Expert Rev. Neurotherapeutics 2004; 4:751-8.
- 27- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial, JAMA. 2007 Oct 10; 298(14):1641-51.
- 28- Arbaizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis, Actas Esp Psiquiatr. 2010 Jan-Feb; 38(1):8-12.
- 29- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K, for the ESENSE 2 Study Group, A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Apr 3.
- 30- Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Mäkelä R. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study, Alcohol Clin Exp Res. 2007 Jul; 31(7):1179-87.
- 31- Vidal 2011 : monographie Lioresal® 1261-1263.
- 32- Tassin JP. Drogues, dépendance et dopamine, La recherche. 1998, 306: 48-53
- 33- Eriksson G, Swahn C-G. Concentrations of baclofen in serum and breast milk from a lactating woman, Scand J Clin Lab Invest 1981; 41: 185-7
- 34- effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions, suivi national de pharmacovigilance : année 2011.
- 35- Krupitsky EM & al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients, Drug and Alcohol Dependence, 33 (1993) 157-163.

- 36- Addolorato G *et al.* Rapid Suppression of Alcohol Withdrawal Syndrome by Baclofen, *Am J Med* 2002
- 37- Addolorato G *et al.* Baclofen in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Comparative Study vs Diazepam, *Am J Med* 2006; 119: 276.e13-276.e18.
- 38- Stallings W *et al.* Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review, *J Okla State Med Assoc* 2007; 100: 354-360.
- 39-Addolorato G *et al.* Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II- Preliminary Clinical Evidence, *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 67-71.
- 40- Addolorato G *et al.* Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary doubleblind randomized study, *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-508.
- 41- Flannery B *et al.* Baclofen for Alcohol Dependence: A Preliminary Open-Label Study, *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1517-1523.
- 42-Roberts, D. C. and Andrews, M. M. (1997) Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure, *Psychopharmacology (Berl)* 131, 271–277.
- 43- Bucknam A. Suppression of symptoms of alcohol-dependence and craving using high-dose Baclofen, *Alcohol Alcohol* 2007 ; 42 : 158-160.
- 44- Agabio R *et al.* Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report, *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 319-320.
- 45- Addolorato G *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: 1915-1922
- 46- 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, *Annales Médico-Psychologiques* 2010 ; 168 : 159-162.
- 47- 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: 1-9.
- 48- Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeune 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 Jul-Aug;47(4):439-42

49- de Beaurepaire R. , Front Psychiatry. 2012; 3:103.

50- Evans S, Bigasa A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers, Alcohol Clin Exp Res, Vol 33, 2009(1) ; 19-30.

51- Canoui-Poitrine F, Mouquet M-C. Le risque d'alcoolisation excessive : des écarts entre les déclarations des patients et l'avis des médecins, Etudes et résultats de la DRESS 2005 ; 405 : 4p.

Annexes

Annexe 1

QUESTIONS	0	1	2	3	4
1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ?	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou plus
3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
Score total					

Annexe 2

Questionnaire FACE ⁵	
1- A quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?	
Jamais	0
Une fois par mois au moins	1
Deux à quatre fois par mois	2
Deux à quatre fois par semaine	3
Quatre fois par semaine ou plus	4
2- Combien de verres standards buvez-vous, les jours où vous buvez de l'alcool ?	
1 ou 2	0
3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 à 9	3
10 ou plus	4
3- Votre entourage vous a-t-il fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?	
Non	0
Oui	4
4- Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	
Non	0
Oui	4
5- Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ?	
Non	0
Oui	4
Score total :	

Consentement à participer au projet de recherche sur le baclofène

Je soussigné (nom et prénom).....

ai bien compris le projet de recherche auquel mon médecin traitant me propose de participer.

J'accepte que les données présentes dans mon dossier médical soient exploitées et accepte d'être contacté(e) par téléphone au.....par le Pr Jaury ou son interne Léa Legay si des informations complémentaires manquaient.

L'analyse des données, rendues anonymes, et leur publication pourront permettre de faire avancer les connaissances en ce domaine.

Date

signature

Annexe 4

Date d'entretien _____
 Nom _____
 -
 prénom _____
 DDN _____
 -
 sexe _____
 nombre de _____
 est _____
 durée de suivi _____
 nombre de cures antérieures 0 1 2 _____
 >3 _____
 traitements antérieurs
 naltrexone _____
 (revia) _____
 acamprosate(aotal) _____
 -
 esperal _____
 groupe de _____
 parole _____
 date de début du baclofène _____
 dose max + date d _____
 atteinte _____
 dose de stabilisation et _____
 date _____
 dose à un an _____
 ATCD psy _____
 dépression _____
 -bipolaire _____
 -
 psychose _____
 -anxiété _____
 psychique _____
 -anxiété _____
 physique _____
 -état limite _____
 -
 insomnie _____
 ATCD _____
 somatiques(avec traitement) _____

		Au départ	A un an	Dans la passé
	-dose			
	-horaires de début(matin midi soir)			
	-fréquence/mois			
	-dépendance			
Craving	-avant la prise			
	-pendant le prise			
autres drogues et doses	-tabac			
	-cannabis			
	-héroïne			
	-cocaïne			
	-médicaments opiaces			
	-achats			
	-internet			
	-jeux			
	-travail			
	-sexe			
-TCA				
ttt psychotropes	-neuroleptiques			
	-anxiolytiques			
	-thymorégulateur (lithium)			

	-antidépresseurs (tricyclique)			
	-sommifères			
	-subutex (buprénorphine)			
	-méthadone			
situation familiale	-enfants au domicile			
	-réseau social			
	-en couple			
	-célib			
	-divorcé			
situation professionnelle	-travail			
	-chômage			
	-AT			
	-invalidité			
	-étudiant, stage			
	-retraite			
logement	-indépendant			
	-parents			
	-foyer			
	-sdf			
santé perçue				
poids				
Bio + dates	CDT			
	GGT			

effets indésirables	À quelles doses	Durée des symptômes <1semm <15 j <1 mois	Retentissement Diminution dose de baclofène Tit introduits contre les EI Arrêt baclofène
somnolence			
coup de barre			
asthénie			
vertiges			
Mal de tête			
dépression			
hypomanie			
excitation			
insomnie			
arthralgie			
paresthésie			
Eruption cutanée			
Troubles sexuels			
Altération de la vigilance			
Troubles respi			
transpiration			
Bouffées de chaleur			
Altération du goût			
nausée			

constipation			
diarrhée			
Troubles mnésiques			
Troubles de concentration			
acouphènes			
Incontinence urinaire			
RAU			
autres			

-

1. [Arbaclofen placarbil in GERD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.](#)

Vakil NB, Huff FJ, Bian A, Jones DS, Stamler D.

Am J Gastroenterol. 2011 Aug;106(8):1427-38. doi: 10.1038/ajg.2011.121. Epub 2011 Apr 26.

PMID: 21519360 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

2. [Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo.](#)

Dapas F, Hartman SF, Martinez L, Northrup BE, Nussdorf RT, Silberman HM, Gross H.

Spine (Phila Pa 1976). 1985 May;10(4):345-9.

PMID: 2931831 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

3. [Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics.](#)

Stewart RM, Rollins J, Beckham B, Roffman M.

Clin Neuropharmacol. 1982 Dec;5(4):365-73.

PMID: 6130838 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

4. [Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics.](#)

Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, John VA, Shotton PA.

Eur J Clin Pharmacol. 1985;29(4):467-9.

PMID: 3912190 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

5. [Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side-effects aspect: a double-blind randomized controlled trial.](#)

Ahmadi-Abhari SA, Akhondzadeh S, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanehgan ZM, Kamlipour A.

J Clin Pharm Ther. 2001 Feb;26(1):67-71.

PMID: 11286609 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

6. [Clinimetric issues of screening for responsiveness to intrathecal baclofen in dystonia.](#)

van Hilten JJ, Hoff JI, Thang MC, van de Meerakker MM, Voormolen JH, Delhaas EM.

J Neural Transm. 1999;106(9-10):931-41.

PMID: 10599875 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

7. [Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA\(B\) agonist baclofen in normal subjects.](#)

Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH.

Gastroenterology. 2000 Jan;118(1):7-13.

PMID: 10611148 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

8. [Does the presence of a hiatal hernia affect the efficacy of the reflux inhibitor baclofen during add-on therapy?](#)

Beaumont H, Boeckxstaens GE.

Am J Gastroenterol. 2009 Jul;104(7):1764-71. doi: 10.1038/ajg.2009.247. Epub 2009 Jun 2.

PMID: 19491837 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

9. [Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.](#)

Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R; Baclofen Study Group.

Alcohol Alcohol. 2011 May-Jun;46(3):312-7. doi: 10.1093/alcalc/agr017. Epub 2011 Mar 17.

PMID: 21414953 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

10. [A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA.](#)

Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, Bearden JD 3rd, Kugler JW, Hoff KL, Reddy PS, Rowland KM Jr, Riepl M, Christensen B, Loprinzi CL.

Support Care Cancer. 2011 Jun;19(6):833-41. doi: 10.1007/s00520-010-0911-0. Epub 2010 May 25.

PMID: 20496177 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

11. [A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus.](#)

Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA.

Am J Otol. 1996 Nov;17(6):896-903.

PMID: 8915419 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

12. [Dysfunctional voiding confirmed by transdermal perineal electromyography, and its effective treatment with baclofen in women with lower urinary tract symptoms: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial.](#)

Xu D, Qu C, Meng H, Ren J, Zhu Y, Min Z, Kong Y.

BJU Int. 2007 Sep;100(3):588-92. Epub 2007 May 19.

PMID: 17511770 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

13. [Effect of baclofen on tardive dyskinesia.](#)

Gerlach J, Rye T, Kristjansen P.

Psychopharmacology (Berl). 1978 Mar 1;56(2):145-51.

PMID: 417365 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

14. [The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing.](#)

Finnimore AJ, Roebuck M, Sajkov D, McEvoy RD.

Eur Respir J. 1995 Feb;8(2):230-4.

PMID: 7758556 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

15. [Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.](#)

Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA.

Alcohol Clin Exp Res. 2010 Nov;34(11):1849-57. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x.

PMID: 20662805 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

16. [Efficacy and safety study of arbaclofen placarbil in patients with spasticity due to spinal cord injury.](#)

Nance PW, Huff FJ, Martinez-Arizala A, Ayyoub Z, Chen D, Bian A, Stamler D.

Spinal Cord. 2011 Sep;49(9):974-80. doi: 10.1038/sc.2011.43. Epub 2011 May 17.

PMID: 21577221 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

17. [Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke.](#)

Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN.

Stroke. 2001 Sep;32(9):2099-109.

PMID: 11546903 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

18. [Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study.](#)

Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleypen FA, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity.

Dev Med Child Neurol. 2007 Sep;49(9):654-9.

PMID: 17718820 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

19. [Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study.](#)

Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R.

Clin J Pain. 1992 Dec;8(4):338-45.

PMID: 1493344 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

20. [Modulation of resting brain cerebral blood flow by the GABA B agonist, baclofen: a longitudinal perfusion fMRI study.](#)

Franklin TR, Wang Z, Sciortino N, Harper D, Li Y, Hakun J, Kildea S, Kampman K, Ehrman R, Detre JA, O'Brien CP, Childress AR.

Drug Alcohol Depend. 2011 Sep 1;117(2-3):176-83. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.015. Epub 2011 Feb 17.

PMID: 21333466 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

21. [Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis.](#)

Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D.

Curr Med Res Opin. 1988;10(10):699-708.

PMID: 3286128 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

22. [Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use.](#)

Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W.

J Clin Psychiatry. 2003 Dec;64(12):1440-8.

PMID: 14728105 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

23. [Transient paralysis after intrathecal bolus of baclofen for the treatment of post-](#)

[selective dorsal rhizotomy pain in children.](#)

Soliman IE, Park TS, Berkelhamer MC.

Anesth Analg. 1999 Nov;89(5):1233-5. No abstract available.

PMID: 10553840 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

Annexe 6

PubMed Results

1. [Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence.](#)

Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G.

Alcohol Clin Exp Res. 2000 Jan;24(1):67-71.

PMID: 10656195 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

2. [Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome.](#)

Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Graziani V, Meythaler JM, Ridgely PM, Sadiq SA, Turner MS.

Arch Phys Med Rehabil. 2002 Jun;83(6):735-41. Review. Erratum in: Arch Phys Med Rehabil 2002 Oct;83(10):1479.

PMID: 12048649 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

3. [Accidental intoxication with 60 mg intrathecal baclofen: survived.](#)

Berger B, Vienenkoetter B, Korporal M, Rocco A, Meinck HM, Steiner T.

Neurocrit Care. 2012 Jun;16(3):428-32. doi: 10.1007/s12028-011-9669-6.

PMID: 22246977 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

4. [Acquired Chiari I malformation following baclofen pump placement in a child. Case report.](#)

Tubbs RS, Law C, Oakes WJ, Grabb PA.

J Neurosurg. 2004 Nov;101(2 Suppl):211-3.

PMID: 15835109 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

5. [Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options.](#)

Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG.

Neurocrit Care. 2011 Feb;14(1):103-8. doi: 10.1007/s12028-010-9422-6. Review.

PMID: 20717751 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

6. [Acute transient cerebral intoxication induced by low doses of baclofen.](#)

Lazzarino LG, Nicolai A, Valassi F.

Ital J Neurol Sci. 1991 Jun;12(3):323-5.

PMID: 1874611 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

7. [Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit.](#)

McAllen KJ, Schwartz DR.

Crit Care Med. 2010 Jun;38(6 Suppl):S244-52. doi:

10.1097/CCM.0b013e3181dda0d4. Review.

PMID: 20502177 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

8. [Adverse effects of dopamine potentiation by long-term treatment with selegiline.](#)

Hollán S, Vécsei L, Magyar K.

Mov Disord. 2004 Jan;19(1):107-9.

PMID: 14743370 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

9. [Aggravated CNS depression with urinary retention secondary to baclofen administration.](#)

White WB.

Arch Intern Med. 1985 Sep;145(9):1717-8.

PMID: 4026500 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

10. [Arbaclofen placarbil in GERD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.](#)

Vakil NB, Huff FJ, Bian A, Jones DS, Stamler D.

Am J Gastroenterol. 2011 Aug;106(8):1427-38. doi: 10.1038/ajg.2011.121. Epub 2011 Apr 26.

PMID: 21519360 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

11. [Atropine in the treatment of baclofen overdose.](#)

Cohen MB, Gailey RA, McCoy GC.

Am J Emerg Med. 1986 Nov;4(6):552-3.

PMID: 3778604 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

12. [Atropine treatment for baclofen overdose.](#)

Ferner RE.

Postgrad Med J. 1981 Sep;57(671):580-1.

PMID: 7329897 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

13. [Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis.](#)

Sachais BA, Logue JN, Carey MS.

Arch Neurol. 1977 Jul;34(7):422-8.

PMID: 327987 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

14. [Baclofen and ethanol ingestion: a case report.](#)

VanDierendonk DR, Dire DJ.

J Emerg Med. 1999 Nov-Dec;17(6):989-93. Review.

PMID: 10595885 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

15. [Baclofen as an adjuvant analgesic.](#)

Fromm GH.

J Pain Symptom Manage. 1994 Nov;9(8):500-9. Review.

PMID: 7852758 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

16. [Baclofen for binge eating: an open-label trial.](#)

Broft AI, Spanos A, Corwin RL, Mayer L, Steinglass J, Devlin MJ, Attia E, Walsh BT.

Int J Eat Disord. 2007 Dec;40(8):687-91.

PMID: 17647277 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

17. [Baclofen for patients with congenital periodic alternating nystagmus.](#)

Comer RM, Dawson EL, Lee JP.

Strabismus. 2006 Dec;14(4):205-9.

PMID: 17162442 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

18. [Baclofen for prevention of migraine.](#)

Hering-Hanit R.

Cephalalgia. 1999 Jul;19(6):589-91.

PMID: 10448546 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

19. [Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study.](#)

Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM.

Neurology. 1978 Nov;28(11):1094-8.

PMID: 362234 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

20. [Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo.](#)

Dapas F, Hartman SF, Martinez L, Northrup BE, Nussdorf RT, Silberman HM, Gross H.

Spine (Phila Pa 1976). 1985 May;10(4):345-9.

PMID: 2931831 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

21. [Baclofen for the treatment of alcohol dependence.](#)

Howland RH.

J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2012 Oct;50(10):11-4. doi: 10.3928/02793695-20120906-92. Epub 2012 Sep 17.

PMID: 22998536 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

22. [Baclofen in hemifacial spasm.](#)

Sandyk R, Gillman MA.

Int J Neurosci. 1987 Apr;33(3-4):261-4.

PMID: 3596953 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

23. [Baclofen in Parkinson's disease.](#)

Lees AJ, Shaw KM, Stern GM.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1978 Aug;41(8):707-8.

PMID: 355602 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

24. [Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics.](#)

Stewart RM, Rollins J, Beckham B, Roffman M.

Clin Neuropharmacol. 1982 Dec;5(4):365-73.

PMID: 6130838 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

25. [Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics.](#)

Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, John VA, Shotton PA.

Eur J Clin Pharmacol. 1985;29(4):467-9.

PMID: 3912190 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

26. [Baclofen-induced dyskinesia.](#)

Ryan DM, Blumenthal FS.

Arch Phys Med Rehabil. 1993 Jul;74(7):766-7.

PMID: 8328901 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

27. [Baclofen-induced frontal lobe syndrome: case report.](#)

Liu HC, Tsai SC, Liu TY, Chi CW.

Paraplegia. 1991 Oct;29(8):554-6.

PMID: 1775363 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

28. [Baclofen-induced morbiliform rashes: a case series.](#)

Saddichha S, Jayaram N, Manjunatha N, Benegal V.

J Clin Pharmacol. 2011 Dec;51(12):1733-4. doi: 10.1177/0091270010385936. Epub 2010 Nov 30.

PMID: 21119092 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

29. [Baclofen-induced psychosis.](#)

Chawla JM, Sagar R.

Ann Pharmacother. 2006 Nov;40(11):2071-3. Epub 2006 Oct 17.

PMID: 17047139 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

30. [Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature.](#)

Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS.

Clin Neuropharmacol. 1992 Feb;15(1):56-62. Review.

PMID: 1576599 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

31. [Baclofen neurotoxicity in uremic patients: is continuous ambulatory peritoneal dialysis less effective than intermittent hemodialysis?](#)

Chen YC, Chang CT, Fang JT, Huang CC.

Ren Fail. 2003 Mar;25(2):297-305.

PMID: 12739836 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

32. [Baclofen overdose.](#)

Lipscomb DJ, Meredith TJ.

Postgrad Med J. 1980 Feb;56(652):108-9.

PMID: 6771749 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

33. [Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity.](#)

Leung NY, Whyte IM, Isbister GK.

Emerg Med Australas. 2006 Feb;18(1):77-82.

PMID: 16454779 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

34. [Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents.](#)

Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD.

Pediatrics. 1998 Jun;101(6):1045-8.

PMID: 9606233 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

35. [Baclofen overdose in two siblings.](#)

Chapple D, Johnson D, Connors R.

Pediatr Emerg Care. 2001 Apr;17(2):110-2. Review.

PMID: 11334090 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

36. [Baclofen overdose mimicking brain death.](#)

Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM.

Clin Toxicol (Phila). 2012 Feb;50(2):141-4. doi: 10.3109/15563650.2011.654209.
Epub 2012 Jan 31.

PMID: 22292975 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

37. [Baclofen pseudopsychosis: case report.](#)

Roy CW, Wakefield IR.

Paraplegia. 1986 Oct;24(5):318-21.

PMID: 3774369 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

38. [Baclofen pump implantation and spinal fusion in children: techniques and complications.](#)

Borowski A, Shah SA, Littleton AG, Dabney KW, Miller F.

Spine (Phila Pa 1976). 2008 Aug 15;33(18):1995-2000. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817bab42.

PMID: 18708932 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

39. [Baclofen toxicity in an 8-year-old with an intrathecal baclofen pump.](#)

Yeh RN, Nypaver MM, Deegan TJ, Ayyangar R.

J Emerg Med. 2004 Feb;26(2):163-7.

PMID: 14980337 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

40. [Baclofen toxicity in patients with advanced nephropathy: proposal for new labeling.](#)

El-Husseini A, Sabucedo A, Lamarche J, Courville C, Peguero A.

Am J Nephrol. 2011;34(6):491-5. doi: 10.1159/000333247. Epub 2011 Oct 26.

PMID: 22041434 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

41. [Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder.](#)

Drake RG, Davis LL, Cates ME, Jewell ME, Ambrose SM, Lowe JS.

Ann Pharmacother. 2003 Sep;37(9):1177-81.

PMID: 12921495 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

42. [Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side-effects aspect: a double-blind randomized controlled trial.](#)

Ahmadi-Abhari SA, Akhondzadeh S, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanehgan ZM, Kamlipour A.

J Clin Pharm Ther. 2001 Feb;26(1):67-71.

PMID: 11286609 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

43. [Baclofen withdrawal: a cause of prolonged fever in the intensive care unit.](#)

Cunningham JA, Jelic S.

Anaesth Intensive Care. 2005 Aug;33(4):534-7.

PMID: 16119501 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

44. [Baclofen withdrawal following removal of an intrathecal baclofen pump despite oral baclofen replacement.](#)

Greenberg MI, Hendrickson RG.

J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(1):83-5.

PMID: 12645974 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

45. [A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity.](#)

Dario A, Tomei G.

Drug Saf. 2004;27(11):799-818. Review.

PMID: 15350152 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

46. [Bladder stones - red herring for resurgence of spasticity in a spinal cord injury patient with implantation of Medtronic Synchromed pump for intrathecal delivery of baclofen - a case report.](#)

Vaidyanathan S, Soni BM, Oo T, Hughes PL, Singh G, Watt JW, Sett P.

BMC Urol. 2003 Mar 25;3:3. Epub 2003 Mar 25.

PMID: 12659647 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

47. [Burst suppression EEG with baclofen overdose.](#)

Weissenborn K, Wilkens H, Hausmann E, Degen PH.

Clin Neurol Neurosurg. 1991;93(1):77-80.

PMID: 1651198 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

48. [A case of delirium, motor disturbances, and autonomic dysfunction due to baclofen and tizanidine withdrawal: a review of the literature.](#)

Karol DE, Muzyk AJ, Preud'homme XA.

Gen Hosp Psychiatry. 2011 Jan-Feb;33(1):84.e1-2. doi:

10.1016/j.genhosppsych.2010.10.003. Epub 2010 Nov 13. Review.

PMID: 21353141 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

49. [Characterization of \(R,S\)-5,7-di-tert-butyl-3-hydroxy-3-trifluoromethyl-3H-benzofuran-2-one as a positive allosteric modulator of GABAB receptors.](#)

Malherbe P, Masciadri R, Norcross RD, Knoflach F, Kratzeisen C, Zenner MT, Kolb Y, Marcuz A, Huwyler J, Nakagawa T, Porter RH, Thomas AW, Wettstein JG, Sleight AJ, Spooren W, Prinssen EP.

Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(4):797-811. doi: 10.1038/bjp.2008.135. Epub 2008

Apr 21.

PMID: 18536733 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

50. [Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity.](#)

Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdie JC, Bastide R, Carillo JP.

J Neurosurg. 1990 Mar;72(3):393-402.

PMID: 2303874 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

51. [Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity: a selected case series.](#)

Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N.

Alcohol Alcohol. 2011 Nov-Dec;46(6):714-20. doi: 10.1093/alcalc/agr131. Epub 2011 Sep 1.

PMID: 21890485 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

52. [Clinimetric issues of screening for responsiveness to intrathecal baclofen in dystonia.](#)

van Hilten JJ, Hoff JI, Thang MC, van de Meerakker MM, Voormolen JH, Delhaas EM.

J Neural Transm. 1999;106(9-10):931-41.

PMID: 10599875 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

53. [Coma mimicking brain death following baclofen overdose.](#)

Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW.

Intensive Care Med. 2000 Aug;26(8):1144-6.

PMID: 11030173 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

54. [Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity.](#)

Lataste X, Emre M, Davis C, Groves L.

Neurology. 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S53-9.

PMID: 7970011 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

55. [Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia.](#)

Fromm GH, Terrence CF.

Neurology. 1987 Nov;37(11):1725-8.

PMID: 3313099 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

56. [Complications of baclofen overdose.](#)

Ghose K, Holmes KM, Matthewson K.

Postgrad Med J. 1980 Dec;56(662):865-7.

PMID: 7267501 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

57. [Complications of baclofen withdrawal.](#)

Terrence CF, Fromm GH.

Arch Neurol. 1981 Sep;38(9):588-9.

PMID: 6791618 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

58. [Complications of intrathecal baclofen delivery.](#)

Teddy P, Jamous A, Gardner B, Wang D, Silver J.

Br J Neurosurg. 1992;6(2):115-8.

PMID: 1590964 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

59. [Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients.](#)

Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, Presedo A, Shah S, Dabney KW, Lyons S, McMannus M, Miller F.

J Pediatr Orthop. 2010 Jan-Feb;30(1):76-81. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181c6b257.

PMID: 20032747 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

60. [Complications of intrathecal baclofen pumps in children.](#)

Gooch JL, Oberg WA, Grams B, Ward LA, Walker ML.

Pediatr Neurosurg. 2003 Jul;39(1):1-6.

PMID: 12784068 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

61. [Continuous intrathecal baclofen for children with spasticity and/or dystonia: Goal attainment and complications associated with treatment.](#)

Ward A, Hayden S, Dexter M, Scheinberg A.

J Paediatr Child Health. 2009 Dec;45(12):720-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01601.x. Epub 2009 Oct 26.

PMID: 19863710 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

62. [Continuous intrathecal baclofen in spinal cord spasticity. A prospective study.](#)

Meythaler JM, Steers WD, Tuel SM, Cross LL, Haworth CS.
Am J Phys Med Rehabil. 1992 Dec;71(6):321-7.
PMID: 1466869 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

63. [Continuous intrathecal baclofen infusion for symptomatic generalized dystonia.](#)

Albright AL, Barry MJ, Fasick P, Barron W, Shultz B.
Neurosurgery. 1996 May;38(5):934-8; discussion 938-9.
PMID: 8727818 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

64. [Continuous intrathecal infusion of baclofen in patients with spasticity caused by spinal cord injuries.](#)

Korenkov AI, Niendorf WR, Darwish N, Glaeser E, Gaab MR.
Neurosurg Rev. 2002 Aug;25(4):228-30. Epub 2002 Apr 13.
PMID: 12172730 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

65. [Continuous intrathecal pump infusion of baclofen with antibiotic drugs for treatment of pump-associated meningitis. Case report.](#)

Zed PJ, Stiver HG, Devonshire V, Jewesson PJ, Marra F.
J Neurosurg. 2000 Feb;92(2):347-9.
PMID: 10659025 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

66. [Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA\(B\) agonist baclofen in normal subjects.](#)

Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH.
Gastroenterology. 2000 Jan;118(1):7-13.
PMID: 10611148 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

67. [Correlation between withdrawal symptoms and medication pump residual volume in patients with implantable SynchroMed pumps.](#)

Taha J, Favre J, Janszen M, Galarza M, Taha A.
Neurosurgery. 2004 Aug;55(2):390-3; discussion 393-4.
PMID: 15271246 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

68. [Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal.](#)

Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC.
Arch Phys Med Rehabil. 2003 May;84(5):638-42.

PMID: 12736874 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

69. [Death due to baclofen and dipyron ingestion.](#)

De Giovanni N, d'Aloja E.

Forensic Sci Int. 2001 Nov 15;123(1):26-32.

PMID: 11731193 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

70. [Deep venous thrombosis as a result of hypotonia secondary to intrathecal baclofen therapy: a case report.](#)

Murphy NA.

Arch Phys Med Rehabil. 2002 Sep;83(9):1311-2.

PMID: 12235615 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

71. [Delayed complications of discontinuation of intrathecal baclofen therapy: resurgence of dyssynergic voiding, which triggered off autonomic dysreflexia and hydronephrosis.](#)

Vaidyanathan S, Soni BM, Oo T, Hughes PL, Singh G, Mansour P.

Spinal Cord. 2004 Oct;42(10):598-602.

PMID: 15224085 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

72. [Delirium associated with baclofen withdrawal: a review of common presentations and management strategies.](#)

Leo RJ, Baer D.

Psychosomatics. 2005 Nov-Dec;46(6):503-7. Review.

PMID: 16288128 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

73. [Delirium secondary to intrathecal baclofen.](#)

Castaño B, Benito J, Pires F, Ferreira S, Lopez R, Vidal J.

Spinal Cord. 2009 Jun;47(6):477-80. doi: 10.1038/sc.2008.156. Epub 2008 Dec 16.

PMID: 19079356 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

74. [The development of medications for alcohol-use disorders targeting the GABAB receptor system.](#)

Agabio R, Maccioni P, Carai MA, Gessa GL, Froestl W, Colombo G.

Recent Pat CNS Drug Discov. 2012 Aug;7(2):113-28. Review.

PMID: 22574677 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

75. [Diabetes insipidus following overdose of baclofen and quetiapine.](#)

Silversides JA, Scott KC.

Anaesth Intensive Care. 2009 Mar;37(2):319-20.

PMID: 19400501 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

76. [Do baclofen pumps influence the development of scoliosis in children?](#)

Burn SC, Zeller R, Drake JM.

J Neurosurg Pediatr. 2010 Feb;5(2):195-9. doi: 10.3171/2009.9.PEDS08460.

PMID: 20121371 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

77. [Does the presence of a hiatal hernia affect the efficacy of the reflux inhibitor baclofen during add-on therapy?](#)

Beaumont H, Boeckxstaens GE.

Am J Gastroenterol. 2009 Jul;104(7):1764-71. doi: 10.1038/ajg.2009.247. Epub 2009 Jun 2.

PMID: 19491837 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

78. [Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.](#)

Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R; Baclofen Study Group.

Alcohol Alcohol. 2011 May-Jun;46(3):312-7. doi: 10.1093/alcalc/agr017. Epub 2011 Mar 17.

PMID: 21414953 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

79. [A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA.](#)

Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, Bearden JD 3rd, Kugler JW, Hoff KL, Reddy PS, Rowland KM Jr, Riepl M, Christensen B, Loprinzi CL.

Support Care Cancer. 2011 Jun;19(6):833-41. doi: 10.1007/s00520-010-0911-0. Epub 2010 May 25.

PMID: 20496177 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

80. [A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus.](#)

Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA.

Am J Otol. 1996 Nov;17(6):896-903.

PMID: 8915419 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

81. [Drugs used to treat spasticity.](#)

Kita M, Goodkin DE.

Drugs. 2000 Mar;59(3):487-95. Review.

PMID: 10776831 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

82. [Dysfunctional voiding confirmed by transdermal perineal electromyography, and its effective treatment with baclofen in women with lower urinary tract symptoms: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial.](#)

Xu D, Qu C, Meng H, Ren J, Zhu Y, Min Z, Kong Y.

BJU Int. 2007 Sep;100(3):588-92. Epub 2007 May 19.

PMID: 17511770 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

83. [Dyskinesia and psychosis in a patient following baclofen withdrawal.](#)

Kirubakaran V, Mayfield D, Rengachary S.

Am J Psychiatry. 1984 May;141(5):692-3.

PMID: 6711693 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

84. [EEG changes in intrathecal baclofen overdose: a case report and review of the literature.](#)

Fakhoury T, Abou-Khalil B, Blumenkopf B.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 Nov;107(5):339-42. Review.

PMID: 9872436 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

85. [Effect of baclofen on tardive dyskinesia.](#)

Gerlach J, Rye T, Kristjansen P.

Psychopharmacology (Berl). 1978 Mar 1;56(2):145-51.

PMID: 417365 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

86. [Effects of baclofen on motor units paralysed by chronic cervical spinal cord injury.](#)

Thomas CK, Häger-Ross CK, Klein CS.

Brain. 2010 Jan;133(Pt 1):117-25. doi: 10.1093/brain/awp285. Epub 2009 Nov 10.

PMID: 19903733 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

87. [Effects of drugs on walking after spinal cord injury.](#)

Norman KE, Pépin A, Barbeau H.

Spinal Cord. 1998 Oct;36(10):699-715.

PMID: 9800274 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

88. [Effects of intrathecal baclofen on perceived sexual functioning in men with spinal cord injury.](#)

Jones ML, Leslie DP, Bilsky G, Bowman B.

J Spinal Cord Med. 2008;31(1):97-102.

PMID: 18533419 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

89. [The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing.](#)

Finnimore AJ, Roebuck M, Sajkov D, McEvoy RD.

Eur Respir J. 1995 Feb;8(2):230-4.

PMID: 7758556 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

90. [Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.](#)

Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA.

Alcohol Clin Exp Res. 2010 Nov;34(11):1849-57. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x.

PMID: 20662805 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

91. [Efficacy and safety study of arbaclofen placarbil in patients with spasticity due to spinal cord injury.](#)

Nance PW, Huff FJ, Martinez-Arizala A, Ayyoub Z, Chen D, Bian A, Stamler D.

Spinal Cord. 2011 Sep;49(9):974-80. doi: 10.1038/sc.2011.43. Epub 2011 May 17.

PMID: 21577221 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

92. [Electroencephalographic abnormalities in baclofen-induced encephalopathy.](#)

Kumar G, Sahaya K, Goyal MK, Sivaraman M, Sahota PK.

J Clin Neurosci. 2010 Dec;17(12):1594-6. doi: 10.1016/j.jocn.2010.04.038. Epub 2010 Sep 15.

PMID: 20833050 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

93. [Electrophysiological findings in a case of severe intrathecal baclofen overdose.](#)

Kofler M, Saltuari L, Schmutzhard E, Berek K, Baumgartner H, Russegger L, Aichner F.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1992 Jul;83(1):83-6.

PMID: 1376670 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

94. [Epilepsy and intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy.](#)

Buonaguro V, Scelsa B, Curci D, Monforte S, Iuorno T, Motta F.

Pediatr Neurol. 2005 Aug;33(2):110-3.

PMID: 16087055 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

95. [Epileptic seizures associated with intrathecal baclofen application.](#)

Kofler M, Kronenberg MF, Rifici C, Saltuari L, Bauer G.

Neurology. 1994 Jan;44(1):25-7.

PMID: 8290085 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

96. [An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study.](#)

Duncan GW, Shahani BT, Young RR.

Neurology. 1976 May;26(5):441-6.

PMID: 772461 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

97. [Evidence of tolerance to baclofen in treatment of severe spasticity with intrathecal baclofen.](#)

Nielsen JF, Hansen HJ, Sunde N, Christensen JJ.

Clin Neurol Neurosurg. 2002 May;104(2):142-5.

PMID: 11932045 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

98. [Experience with external pump trial prior to implantation for intrathecal baclofen in ambulatory patients with spastic cerebral palsy.](#)

Bleyenheuft C, Filipetti P, Caldas C, Lejeune T.

Neurophysiol Clin. 2007 Jan-Mar;37(1):23-8. Epub 2007 Feb 8.

PMID: 17418354 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

99. [First-order elimination kinetics following baclofen overdose.](#)

Gerkin R, Curry SC, Vance MV, Sankowski PW, Meinhart RD.
Ann Emerg Med. 1986 Jul;15(7):843-6.
PMID: 3729110 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

100. [Flumazenil: an unreliable antagonist in baclofen overdose.](#)

Byrnes SM, Watson GW, Hardy PA.
Anaesthesia. 1996 May;51(5):481-2.
PMID: 8694164 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

101. [Functional assessment following intrathecal baclofen therapy in children with spastic cerebral palsy.](#)

Awaad Y, Tayem H, Munoz S, Ham S, Michon AM, Awaad R.
J Child Neurol. 2003 Jan;18(1):26-34.
PMID: 12661935 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

102. [GABA and epilepsy: their complex relationship and the evolution of our understanding.](#)

Snodgrass SR.
J Child Neurol. 1992 Jan;7(1):77-86. Review.
PMID: 1313057 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

103. [The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study.](#)

Franklin TR, Harper D, Kampman K, Kildea-McCrea S, Jens W, Lynch KG, O'Brien CP, Childress AR.
Drug Alcohol Depend. 2009 Jul 1;103(1-2):30-6. doi:
10.1016/j.drugalcdep.2009.02.014. Epub 2009 Apr 23.
PMID: 19398283 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

104. [Haemodialysis clearance of baclofen.](#)

Brvar M, Vrtovec M, Kovac D, Kozelj G, Pezdir T, Bunc M.
Eur J Clin Pharmacol. 2007 Dec;63(12):1143-6. Epub 2007 Sep 2.
PMID: 17764008 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

105. [Hallucinations after abrupt withdrawal of oral and intrathecal baclofen.](#)

D'Aleo G, Cammaroto S, Rifichi C, Marra G, Sessa E, Bramanti P, Di Bella P.

Funct Neurol. 2007 Apr-Jun;22(2):81-8.

PMID: 17637210 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

106. [Heart conduction problems in a tetraplegic patient caused by a single therapeutic dosage of Baclofen.](#)

Smit CA, Slim EJ.

Spinal Cord. 2008 Apr;46(4):317-8. Epub 2007 Oct 9.

PMID: 17923847 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

107. [High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis.](#)

Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC.

Neurology. 1991 Nov;41(11):1829-31.

PMID: 1944915 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

108. [Identification and management of intrathecal baclofen pump complications: a comparison of pediatric and adult patients.](#)

Vender JR, Hester S, Waller JL, Rekito A, Lee MR.

J Neurosurg. 2006 Jan;104(1 Suppl):9-15.

PMID: 16509474 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

109. [The impact of intrathecal baclofen on gastrointestinal function.](#)

Kofler M, Matzak H, Saltuari L.

Brain Inj. 2002 Sep;16(9):825-36. Review.

PMID: 12217208 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

110. [The impact of intrathecal baclofen on the natural history of scoliosis in cerebral palsy.](#)

Shilt JS, Lai LP, Cabrera MN, Frino J, Smith BP.

J Pediatr Orthop. 2008 Sep;28(6):684-7. doi: 10.1097/BPO.0b013e318183d591.

PMID: 18724209 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

111. [Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study.](#)

Francisco GE, Boake C.

Arch Phys Med Rehabil. 2003 Aug;84(8):1194-9.

PMID: 12917859 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

112. [The incidence and management of tolerance in intrathecal baclofen therapy.](#)
Heetla HW, Staal MJ, Kliphuis C, van Laar T.
Spinal Cord. 2009 Oct;47(10):751-6. doi: 10.1038/sc.2009.34. Epub 2009 Mar 31.
PMID: 19333246 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

113. [Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen.](#)
Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ, Boulis N, Bethoux FA, Loddenkemper T.
Neurology. 2005 Mar 22;64(6):1086-7.
PMID: 15781838 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

114. [Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: frequency and risk factors.](#)
Fjelstad AB, Hommelstad J, Sorteberg A.
J Neurosurg Pediatr. 2009 Nov;4(5):487-93. doi: 10.3171/2009.6.PEDS0921.
PMID: 19877786 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

115. [Inflammatory mass of an intrathecal catheter in patients receiving baclofen as a sole agent: a report of two cases and a review of the identification and treatment of the complication.](#)
Deer TR, Raso LJ, Garten TG.
Pain Med. 2007 Apr;8(3):259-62.
PMID: 17371413 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

116. [Infusion of intrathecal baclofen for acute withdrawal. Technical note.](#)
Duhon BS, MacDonald JD.
J Neurosurg. 2007 Oct;107(4):878-80.
PMID: 17937239 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

117. [Intrathecal baclofen: a useful agent in the treatment of well-established complex regional pain syndrome.](#)
Zuniga RE, Perera S, Abram SE.
Reg Anesth Pain Med. 2002 Jan-Feb;27(1):90-3.
PMID: 11799510 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

118. [Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up.](#)
Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, Denys P, Remy-Neris O, Bussel B.
Arch Phys Med Rehabil. 1996 Jan;77(1):35-9.
PMID: 8554471 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
119. [Intrathecal baclofen bolus complicated by deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A case report.](#)
Carda S, Cazzaniga M, Taiana C, Pozzi R.
Eur J Phys Rehabil Med. 2008 Mar;44(1):87-8.
PMID: 18385632 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**
[Related citations](#)
120. [Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience.](#)
Walker RH, Danisi FO, Swope DM, Goodman RR, Germano IM, Brin MF.
Mov Disord. 2000 Nov;15(6):1242-7.
PMID: 11104213 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
121. [Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome.](#)
van Rijn MA, Munts AG, Marinus J, Voormolen JH, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, van Dasselaar NT, Delhaas EM, van Hilten JJ.
Pain. 2009 May;143(1-2):41-7. doi: 10.1016/j.pain.2009.01.014. Epub 2009 Feb 18.
PMID: 19232828 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
122. [Intrathecal baclofen for progressive neurological disease in childhood: a systematic review of literature.](#)
Bonouvrié LA, van Schie PE, Becher JG, van Ouwkerk WJ, Vermeulen RJ.
Eur J Paediatr Neurol. 2012 May;16(3):279-84. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.07.008.
Epub 2011 Oct 19. Review.
PMID: 22015172 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
123. [Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke.](#)
Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN.
Stroke. 2001 Sep;32(9):2099-109.
PMID: 11546903 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**
[Related citations](#)

124. [Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience.](#)
Penn RD.
J Neurosurg. 1992 Aug;77(2):236-40.
PMID: 1625011 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
125. [Intrathecal baclofen for stiff-person syndrome: life-threatening intermittent catheter leakage.](#)
Bardutzky J, Tronnier V, Schwab S, Meinck HM.
Neurology. 2003 Jun 24;60(12):1976-8.
PMID: 12821743 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
126. [Intrathecal baclofen in cerebral palsy. A retrospective study of 25 wheelchair-assisted adults.](#)
Tass el Ponche S, Ferrapie AL, Chenet A, Menei P, Gambart G, M n galli Bogeli D, Perrouin Verbe B, Gay S, Richard I.
Ann Phys Rehabil Med. 2010 Oct;53(8):483-98. doi: 10.1016/j.rehab.2010.07.007. Epub 2010 Aug 14.
PMID: 20829144 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
127. [Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study.](#)
Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleypen FA, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity.
Dev Med Child Neurol. 2007 Sep;49(9):654-9.
PMID: 17718820 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
128. [Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: too little, too late?](#)
Erwin A, Gudesblatt M, Bethoux F, Bennett SE, Koelbel S, Plunkett R, Sadiq S, Stevenson VL, Thomas AM, Tornatore C, Zaffaroni M, Hughes M.
Mult Scler. 2011 May;17(5):623-9. doi: 10.1177/1352458510395056. Epub 2011 Jan 31. Review.
PMID: 21282321 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
129. [Intrathecal baclofen in tetraplegia of spinal origin: efficacy for upper extremity hypertonia.](#)
Burns AS, Meythaler JM.
Spinal Cord. 2001 Aug;39(8):413-9.

PMID: 11512071 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

130. [Intrathecal baclofen infusion for ambulant children with cerebral palsy.](#)

Brochard S, Remy-Neris O, Filipetti P, Bussel B.

Pediatr Neurol. 2009 Apr;40(4):265-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.020.

PMID: 19302938 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

131. [Intrathecal baclofen overdose and withdrawal.](#)

Shirley KW, Kothare S, Piatt JH Jr, Adirim TA.

Pediatr Emerg Care. 2006 Apr;22(4):258-61.

PMID: 16651918 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

132. [Intrathecal baclofen overdose followed by withdrawal: clinical and EEG features.](#)

Darbari FP, Melvin JJ, Piatt JH Jr, Adirim TA, Kothare SV.

Pediatr Neurol. 2005 Nov;33(5):373-7.

PMID: 16243227 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

133. [Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study.](#)

Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R.

Clin J Pain. 1992 Dec;8(4):338-45.

PMID: 1493344 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

134. [Intrathecal baclofen therapy: benefits and complications.](#)

Zdolsek HA, Olesch C, Antolovich G, Reddihough D.

J Intellect Dev Disabil. 2011 Sep;36(3):207-13. doi: 10.3109/13668250.2011.595707. Epub 2011 Aug 10.

PMID: 21830852 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

135. [Intrathecal baclofen therapy: challenges in patients with multiple sclerosis.](#)

Ridley B.

Rehabil Nurs. 2006 Jul-Aug;31(4):158-64. Review.

PMID: 16789674 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

136. [Intrathecal baclofen therapy: complication avoidance and management.](#)

Haranhalli N, Anand D, Wisoff JH, Harter DH, Weiner HL, Blate M, Roth J.
Childs Nerv Syst. 2011 Mar;27(3):421-7. doi: 10.1007/s00381-010-1277-9. Epub
2010 Sep 18.

PMID: 20853002 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

137. [Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: analysis on a series of 112 consecutive patients and future prospectives.](#)

Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A.

Clin Neurol Neurosurg. 2012 May;114(4):321-5. doi:
10.1016/j.clineuro.2011.10.046. Epub 2011 Nov 21.

PMID: 22104692 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

138. [Intrathecal baclofen therapy for stiff-man syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus.](#)

Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J, Mauch E, Marquardt G, Rieke K, Müller-Schwefe G, Schumm F, Meinck HM.

Neurology. 1997 Dec;49(6):1591-7.

PMID: 9409352 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

139. [Intrathecal baclofen therapy in adults and guideline for clinical nursing care.](#)

Bhimani R.

Rehabil Nurs. 2008 May-Jun;33(3):110-6. Review.

PMID: 18517146 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

140. [Intrathecal baclofen therapy over 10 years.](#)

Rawlins PK.

J Neurosci Nurs. 2004 Dec;36(6):322-7.

PMID: 15673207 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

141. [Intrathecal baclofen toxicity and deep coma in minutes.](#)

Tunali Y, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Hanci L, Hanci M.

J Spinal Cord Med. 2006;29(3):237-9.

PMID: 16859228 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

142. [Intrathecal baclofen use in adults with cerebral palsy.](#)

Krach LE.

Dev Med Child Neurol. 2009 Oct;51 Suppl 4:106-12. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03422.x. Review.

PMID: 19740217 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

143. [Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature.](#)

Alden TD, Lytle RA, Park TS, Noetzel MJ, Ojemann JG.

Childs Nerv Syst. 2002 Oct;18(9-10):522-5. Epub 2002 Jul 23. Review.

PMID: 12382179 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

144. [Intrathecal baclofen withdrawal: emergent recognition and management.](#)

Zuckerbraun NS, Ferson SS, Albright AL, Vogeley E.

Pediatr Emerg Care. 2004 Nov;20(11):759-64.

PMID: 15502658 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

145. [Intrathecal baclofen withdrawal mimicking sepsis.](#)

Kao LW, Amin Y, Kirk MA, Turner MS.

J Emerg Med. 2003 May;24(4):423-7.

PMID: 12745045 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

146. [Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy.](#)

Salazar ML, Eiland LS.

Pediatr Emerg Care. 2008 Oct;24(10):691-3. doi: 10.1097/PEC.0b013e318188a952.

PMID: 19240673 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

147. [Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy.](#)

Samson-Fang L, Gooch J, Norlin C.

Dev Med Child Neurol. 2000 Aug;42(8):561-5.

PMID: 10981935 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

148. [Intrathecal baclofen withdrawal syndrome caused by low residual volume in the pump reservoir: a report of 2 cases.](#)

Rigoli G, Terrini G, Cordioli Z.

Arch Phys Med Rehabil. 2004 Dec;85(12):2064-6.

PMID: 15605349 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

149. [Intrathecal baclofen withdrawal syndrome following posterior spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a case report.](#)

Fernandes P, Dolan L, Weinstein SL.

Iowa Orthop J. 2008;28:77-80.

PMID: 19223953 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

150. [Intrathecal catheter granuloma associated with isolated baclofen infusion.](#)

Murphy PM, Skouvaklis DE, Amadeo RJ, Haberman C, Brazier DH, Cousins MJ.

Anesth Analg. 2006 Mar;102(3):848-52.

PMID: 16492839 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

151. [Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin.](#)

Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K.

J Neurosurg. 1997 Sep;87(3):409-14.

PMID: 9285607 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

152. [Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach.](#)

Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM.

Pediatrics. 2004 Aug;114(2):e267-9.

PMID: 15286268 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

153. [Intravenous diazepam infusion in the management of planned intrathecal baclofen withdrawal.](#)

Cruikshank M, Eunson P.

Dev Med Child Neurol. 2007 Aug;49(8):626-8.

PMID: 17635210 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

154. [Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. Clinical article.](#)

Albright AL, Ferson SS.

J Neurosurg Pediatr. 2009 Jan;3(1):11-4. doi: 10.3171/2008.10.PEDS0847.

PMID: 19119897 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

155. [Jamais vu episodes in relationship to baclofen treatment: a case report.](#)

Struck TH.

Arch Phys Med Rehabil. 2002 Jun;83(6):846-9.

PMID: 12048665 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

156. [Limitations of intrathecal baclofen for spastic hemiparesis following stroke.](#)

Kofler M, Quirbach E, Schauer R, Singer M, Saltuari L.

Neurorehabil Neural Repair. 2009 Jan;23(1):26-31. doi: 10.1177/1545968308317700. Epub 2008 Sep 16.

PMID: 18796543 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

157. [Long term effect \(more than five years\) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin.](#)

Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1553-7.

PMID: 15489386 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

158. [Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood.](#)

Dario A, Di Stefano MG, Grossi A, Casagrande F, Bono G.

Acta Neurol Scand. 2002 Feb;105(2):83-7.

PMID: 11903116 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

159. [Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin.](#)

Albright AL, Gilmartin R, Swift D, Krach LE, Ivanhoe CB, McLaughlin JF.

J Neurosurg. 2003 Feb;98(2):291-5.

PMID: 12593613 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

160. [Long-term oral baclofen treatment in a child with cerebral palsy: electroencephalographic changes and clinical adverse effects.](#)

De Rinaldis M, Losito L, Gennaro L, Trabacca A.

J Child Neurol. 2010 Oct;25(10):1272-4. doi: 10.1177/0883073809357243. Epub 2010 Feb 5.

PMID: 20139400 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

161. [Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen.](#)

Campbell WM, Ferrel A, McLaughlin JF, Grant GA, Loeser JD, Graubert C, Bjornson K.

Dev Med Child Neurol. 2002 Oct;44(10):660-5.

PMID: 12418790 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

162. [Magnetic resonance spectroscopy and electroencephalography in baclofen coma.](#)

Slaughter AF, Roddy SM, Holshouser BA, Abd-Allah SA.

Pediatr Neurol. 2006 Feb;34(2):151-5.

PMID: 16458831 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

163. [Malfunction of SynchroMed II baclofen pump delivers a near-lethal baclofen overdose.](#)

Sgouros S, Charalambides C, Matsota P, Tsangaris I, Kostopanagiotou G.

Pediatr Neurosurg. 2010;46(1):62-5. doi: 10.1159/000315319. Epub 2010 Jun 1.

PMID: 20516743 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

164. [Management of acute overdose or withdrawal state in intrathecal baclofen therapy.](#)

Watve SV, Sivan M, Raza WA, Jamil FF.

Spinal Cord. 2012 Feb;50(2):107-11. doi: 10.1038/sc.2011.112. Epub 2011 Oct 18. Review.

PMID: 22006082 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

165. [Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump.](#)

Patterson V, Watt M, Byrnes D, Crowe D, Lee A.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 May;57(5):582-5.

PMID: 8201328 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

166. [Managing spasticity with drugs.](#)

Simon O, Yelnik AP.

Eur J Phys Rehabil Med. 2010 Sep;46(3):401-10. Review.

PMID: 20927006 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

167. [Midthoracic catheter tip placement for intrathecal baclofen administration in children with quadriparetic spasticity.](#)

Grabb PA, Guin-Renfroe S, Meythaler JM.

Neurosurgery. 1999 Oct;45(4):833-6; discussion 836-7.

PMID: 10515478 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

168. [Modulation of resting brain cerebral blood flow by the GABA B agonist, baclofen: a longitudinal perfusion fMRI study.](#)

Franklin TR, Wang Z, Sciortino N, Harper D, Li Y, Hakun J, Kildea S, Kampman K, Ehrman R, Detre JA, O'Brien CP, Childress AR.

Drug Alcohol Depend. 2011 Sep 1;117(2-3):176-83. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.015. Epub 2011 Feb 17.

PMID: 21333466 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

169. [Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis.](#)

Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D.

Curr Med Res Opin. 1988;10(10):699-708.

PMID: 3286128 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

170. [Muscle relaxant and neurotoxic activities of intrathecal baclofen in rats.](#)

Kuroiwa M, Kitano Y, Takasuna K, Manabe S, Saito T.

Pharmacol Res. 2009 Nov;60(5):392-6. doi: 10.1016/j.phrs.2009.06.010. Epub 2009 Jul 3.

PMID: 19577646 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

171. [Neuroleptic malignant-like syndrome after abrupt withdrawal of baclofen.](#)

Turner MR, Gainsborough N.

J Psychopharmacol. 2001 Mar;15(1):61-3. Review.

PMID: 11277611 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

172. [A novel cause of intrathecal baclofen overdosage: lessons to be learnt.](#)

Dalton C, Keenan E, Stevenson V.

Clin Rehabil. 2008 Feb;22(2):188-90. doi: 10.1177/0269215507081962.

PMID: 18212039 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

173. [Oral baclofen and clonidine for treatment of spasticity in children.](#)

Lubsch L, Habersang R, Haase M, Luedtke S.

J Child Neurol. 2006 Dec;21(12):1090-2.

PMID: 17156708 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

174. [Oral baclofen in cerebral palsy: possible seizure potentiation?](#)

Hansel DE, Hansel CR, Shindle MK, Reinhardt EM, Madden L, Levey EB, Johnston MV, Hoon AH Jr.

Pediatr Neurol. 2003 Sep;29(3):203-6.

PMID: 14629901 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

175. [Outcomes of intrathecal baclofen \(ITB\) therapy in spasticity.](#)

Ucar T, Kazan S, Turgut U, Samanci NK.

Turk Neurosurg. 2011 Jan;21(1):59-65.

PMID: 21294093 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

176. [Outcomes of posterior spinal fusion and instrumentation in patients with continuous intrathecal baclofen infusion pumps.](#)

Caird MS, Palanca AA, Garton H, Hensinger RN, Ayyangar RN, Drongowski A, Farley FA.

Spine (Phila Pa 1976). 2008 Feb 15;33(4):E94-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181642aae.

PMID: 18277862 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

177. [Overdose of lioresal.](#)

Paulson GW.

Neurology. 1976 Nov;26(11):1105-6.

PMID: 135933 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

178. [Paralytic ileus: a complication after intrathecal baclofen therapy.](#)

Morant A, Noé E, Boyer J, Escamilla B, Trénor C, Ferri J, Chirivella J.

Brain Inj. 2006 Dec;20(13-14):1451-4.

PMID: 17378237 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

179. [Periodic sharp waves in baclofen-induced encephalopathy.](#)

Hormes JT, Benarroch EE, Rodriguez M, Klass DW.

Arch Neurol. 1988 Jul;45(7):814-5.

PMID: 3390037 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

180. [Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy.](#)

Patel DR, Soyode O.

Indian J Pediatr. 2005 Oct;72(10):869-72. Review.

PMID: 16272661 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

181. [Pharmacological complications of the chronic baclofen infusion in the severe spinal spasticity. Personal experience and review of the literature.](#)

Dario A, Scamoni C, Picano M, Casagrande F, Tomei G.

J Neurosurg Sci. 2004 Dec;48(4):177-81. Review.

PMID: 15876986 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

182. [Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane systematic review.](#)

Taricco M, Pagliacci MC, Telaro E, Adone R.

Eura Medicophys. 2006 Mar;42(1):5-15. Review.

PMID: 16565680 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

183. [The pharmacological management of spasticity.](#)

Saulino M, Jacobs BW.

J Neurosci Nurs. 2006 Dec;38(6):456-9. Review.

PMID: 17233517 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

184. [Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia.](#)

Sindrup SH, Jensen TS.

Clin J Pain. 2002 Jan-Feb;18(1):22-7. Review.

PMID: 11803299 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

185. [Physostigmine in the treatment of intrathecal baclofen overdose. Report of three cases.](#)

Müller-Schwefe G, Penn RD.

J Neurosurg. 1989 Aug;71(2):273-5.

PMID: 2746350 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

186. [A possible neurochemical basis for the neuropsychiatric aspects of baclofen therapy.](#)

Keegan DL, Richardson JS, Kirby AR.

Int J Neurosci. 1983 Sep;20(3-4):249-54.

PMID: 6321374 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

187. [Postdural puncture headache in complex regional pain syndrome: a retrospective observational study.](#)

Munts AG, Voormolen JH, Marinus J, Delhaas EM, van Hilten JJ.

Pain Med. 2009 Nov;10(8):1469-75. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00727.x. Epub 2009 Oct 26.

PMID: 19863745 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

188. [Presumed pharmacologically induced change from upbeat- to downbeat nystagmus in a patient with Wernicke's encephalopathy.](#)

Kastrup O, Maschke M, Keidel M, Diener HC.

Clin Neurol Neurosurg. 2004 Dec;107(1):70-2.

PMID: 15567556 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

189. [Prevention of intrathecal baclofen withdrawal syndrome: successful use of a temporary intrathecal catheter.](#)

Bellinger A, Siritwetchadarak R, Rosenquist R, Greenlee JD.

Reg Anesth Pain Med. 2009 Nov-Dec;34(6):600-2. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181b4cc6b.

PMID: 19920430 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

190. [Procedure- and device-related complications of intrathecal baclofen administration for management of adult muscle hypertonia: a review.](#)

Stetkarova I, Yablon SA, Kofler M, Stokic DS.

Neurorehabil Neural Repair. 2010 Sep;24(7):609-19. doi: 10.1177/1545968310363585. Epub 2010 Mar 16. Review.

PMID: 20233964 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

191. [Prolonged episode of dystonia and dyskinesia resembling status epilepticus following acute intrathecal baclofen withdrawal.](#)

Specchio N, Carotenuto A, Trivisano M, Cappelletti S, Vigeveno F, Fusco L.

Epilepsy Behav. 2011 Jul;21(3):321-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.04.052. Epub 2011 May 24.

PMID: 21606004 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

192. [Prolonged intrathecal baclofen withdrawal syndrome. Case report and discussion](#)

[of current therapeutic management.](#)

Douglas AF, Weiner HL, Schwartz DR.

J Neurosurg. 2005 Jun;102(6):1133-6. Review.

PMID: 16028775 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

193. [Prolonged, severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report.](#)

Hansen CR, Gooch JL, Such-Neibar T.

Arch Phys Med Rehabil. 2007 Nov;88(11):1468-71.

PMID: 17964889 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

194. [Prolonged unconsciousness in a patient on automated peritoneal dialysis.](#)

Lois F, Wallemacq P, de Tourtchaninoff M, Vanbinst R, Laterre PF, Goffin E, Hantson P.

Eur J Emerg Med. 2006 Dec;13(6):361-3.

PMID: 17091060 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

195. [Pruritus after intrathecal baclofen withdrawal: A retrospective study.](#)

Ben Smail D, Hugeron C, Denys P, Bussel B.

Arch Phys Med Rehabil. 2005 Mar;86(3):494-7.

PMID: 15759234 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

196. [Psychological and emotional effects of the use of oral baclofen: a preliminary study.](#)

Jamous A, Kennedy P, Psychol C, Grey N.

Paraplegia. 1994 May;32(5):349-53.

PMID: 8058353 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

197. [Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use.](#)

Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W.

J Clin Psychiatry. 2003 Dec;64(12):1440-8.

PMID: 14728105 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

198. [Rapid progression of scoliosis following insertion of intrathecal baclofen pump.](#)

Sansone JM, Mann D, Noonan K, Mcleish D, Ward M, Iskandar BJ.

J Pediatr Orthop. 2006 Jan-Feb;26(1):125-8.

PMID: 16439916 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

199. [Recurrent transient global amnesia with intrathecal baclofen.](#)

Grande LA, Loeser JD, Samii A.

Anesth Analg. 2008 Apr;106(4):1284-7, table of contents. doi: 10.1213/ane.0b013e318165e1c6.

PMID: 18349207 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

200. [Respiratory distress after intrathecal baclofen withdrawal.](#)

Santiago-Palma J, Hord ED, Vallejo R, Trella J, Ahmed SU.

Anesth Analg. 2004 Jul;99(1):227-9.

PMID: 15281534 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

This message contains search results from the National Center for Biotechnology Information ([NCBI](#)) at the U.S. National Library of Medicine ([NLM](#)). Do not reply directly to this message

Sent on: Wed Dec 12 08:44:46 2012

Search: baclofen/adverse effects Filters: Abstract available, Full text available, Humans, English

PubMed Results

Items 201 - 225 of 225 ([Display the 25 citations in PubMed](#))

201. [Reversible akinetic mutism possibly induced by baclofen.](#)

Rubin DI, So EL.

Pharmacotherapy. 1999 Apr;19(4):468-70.

PMID: 10212020 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

202. [Reversible cardiomyopathy complicating intrathecal baclofen withdrawal: a case report.](#)

Pizon AF, Lovecchio F.

J Med Toxicol. 2007 Dec;3(4):187-9.

PMID: 18072175 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

203. [Reversible coma in children after improper baclofen pump insertion.](#)

Anderson KJ, Farmer JP, Brown K.

Paediatr Anaesth. 2002 Jun;12(5):454-60.

PMID: 12060335 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

204. [Reversible electrocardiogram changes and cardiomyopathy secondary to baclofen withdrawal syndrome.](#)

Kireyev D, Poh KK.

Am Heart Hosp J. 2010 Summer;8(1):52-4.

PMID: 21194052 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

205. [Reversible electroencephalogram changes associated with administration of baclofen in a quadriplegic patient: case report.](#)

Wainapel SF, Lee L, Riley TL.

Paraplegia. 1986 Apr;24(2):123-6.

PMID: 3714292 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

206. [A review of the complications of intrathecal baclofen in patients with cerebral palsy.](#)

Kolaski K, Logan LR.

NeuroRehabilitation. 2007;22(5):383-95. Review.

PMID: 18162701 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

207. [The risk of progression of scoliosis in cerebral palsy patients after intrathecal baclofen therapy.](#)

Senaran H, Shah SA, Presedo A, Dabney KW, Glutting JW, Miller F.

Spine (Phila Pa 1976). 2007 Oct 1;32(21):2348-54.

PMID: 17906577 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

208. [The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children.](#)

Woon K, Tsegaye M, Vloeberghs MH.

Br J Neurosurg. 2007 Aug;21(4):355-8.

PMID: 17676454 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

209. [Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients.](#)

Addolorato G, Leggio L.

Curr Pharm Des. 2010;16(19):2113-7. Review.

PMID: 20482507 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

210. [Safety and one-year efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy.](#)

Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, van Kranen-Mastenbroek VH, van Kleef M, Gorter JW, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity.

Eur J Paediatr Neurol. 2009 May;13(3):247-56. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.002. Epub 2008 Jun 30.

PMID: 18590974 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

211. [The safety of baclofen in pregnancy: intrathecal therapy in multiple sclerosis.](#)

Dalton CM, Keenan E, Jarrett L, Buckley L, Stevenson VL.

Mult Scler. 2008 May;14(4):571-2. doi: 10.1177/1352458507085552.

PMID: 18562512 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

212. [Seizure after intrathecal baclofen bolus in a multiple sclerosis patient treated with oxcarbazepine.](#)

D'Aleo G, Rifichi C, Kofler M, Sessa E, Saltuari L, Bramanti P.

Neurol Sci. 2011 Apr;32(2):293-5. doi: 10.1007/s10072-010-0364-8. Epub 2010 Jul 6.

PMID: 20607336 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

213. [A self-report of quality of life of patients receiving intrathecal baclofen therapy.](#)

Staal C, Arends A, Ho S.

Rehabil Nurs. 2003 Sep-Oct;28(5):159-63.

PMID: 14521005 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

214. [Sexual dysfunction associated with intrathecal baclofen use: a report of two cases.](#)

Saval A, Chiodo AE.

J Spinal Cord Med. 2008;31(1):103-5.

PMID: 18533420 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

215. [Side effects of chronic intrathecal baclofen on erection and ejaculation in patients with spinal cord lesions.](#)

Denys P, Mane M, Azouvi P, Chartier-Kastler E, Thiebaut JB, Bussel B.

Arch Phys Med Rehabil. 1998 May;79(5):494-6.

PMID: 9596387 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

216. [Spasticity therapy reacts to astrocyte GluA1 receptor upregulation following spinal cord injury.](#)

Gómez-Soriano J, Goiriena E, Taylor J.

Br J Pharmacol. 2010 Nov;161(5):972-5. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00964.x.

PMID: 20662840 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

217. [Status epilepticus after baclofen withdrawal.](#)

Hyser CL, Drake ME Jr.

J Natl Med Assoc. 1984 May;76(5):533, 537-8.

PMID: 6737510 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

218. [Symptoms of recurrent intrathecal baclofen withdrawal resulting from drug delivery failure: a case report.](#)

Al-Khodairy AT, Vuagnat H, Uebelhart D.

Am J Phys Med Rehabil. 1999 May-Jun;78(3):272-7.

PMID: 10340425 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

219. [Tolerance to continuous intrathecal baclofen infusion can be reversed by pulsatile bolus infusion.](#)

Heetla HW, Staal MJ, van Laar T.

Spinal Cord. 2010 Jun;48(6):483-6. doi: 10.1038/sc.2009.156. Epub 2009 Nov 17.

PMID: 19918253 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

220. [Treatment of self-injurious behaviour with a GABA \(gamma-aminobutyric acid\) analogue.](#)

Primrose DA.

J Ment Defic Res. 1979 Sep;23(3):163-73.

PMID: 390158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

221. [Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: a long-term follow-up.](#)

Rekand T, Grønning M.

J Rehabil Med. 2011 May;43(6):511-4. doi: 10.2340/16501977-0811.

PMID: 21533331 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

222. [An unusual cause of overdose after baclofen pump implantation: case report.](#)

Lew SM, Psaty EL, Abbott R.

Neurosurgery. 2005 Mar;56(3):E624; discussion E624.

PMID: 15730591 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

223. [An unusual presentation of baclofen overdose.](#)

Chong CF, Wang TL.

Emerg Med J. 2005 Sep;22(9):673-4.

PMID: 16113202 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

224. [The use of intrathecal baclofen pump implants in children and adolescents: safety and complications in 200 consecutive cases.](#)

Motta F, Buonaguro V, Stignani C.

J Neurosurg. 2007 Jul;107(1 Suppl):32-5.

PMID: 17644918 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

225. [Withdrawal syndromes.](#)

Olmedo R, Hoffman RS.

Emerg Med Clin North Am. 2000 May;18(2):273-88. Review.

PMID: 10767884 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Résumé

Comparé aux ravages de l'alcoolisme, l'efficacité des traitements médicamenteux est modeste. D'après les résultats d'études préliminaires, le baclofène apparaît comme d'autant plus prometteur qu'il est utilisé à haute dose. Cette étude analyse l'efficacité à un an et la tolérance du baclofène à haute dose chez les alcooliques.

Les patients chez qui le baclofène a été initié il y a plus d'un an par un médecin généraliste ont été analysés. 146 patients ont été inclus et 116 patients analysés (30 perdus de vue) : 59,5% d'hommes ; âge moyen 45 ans, prise d'alcool moyenne 176 g/.

Un an après mise sous traitement, 72% des patients avaient une consommation adaptée. Des effets indésirables transitoires et mineurs ont été rapportés par 85% des patients. Ces résultats très encourageants demandent à être confirmés dans un essai randomisé contrôlé.

Some evidence suggest that high-dose of baclofen, could be a promising treatment for alcoholic patients. In this study, our aim was to investigate the efficacy and tolerability of high-dose baclofen in alcoholic patients. All alcoholic patients to whom

one ambulatory practitioner initiated more than one year before a baclofen treatment were analyzed. 146 patients have been included and 116 analyzed: mostly male (59,5%); had mean age 45 years; mean alcohol intake 176g/day.

One year after baclofen initiation: 72% of the patients were abstinent or had consumption adapted. Minor and transient adverse effects have been reported by 85% of patients. These very encouraging results require to be confirmed in a randomized controlled trial.

DISCIPLINE

Doctorat en médecine générale

MOTS CLES

Alcool, Baclofène, Médecine Générale, Craving

UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS V)

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

15 rue de l'Ecole de Médecine

75270 PARIS CEDEX 06