

Dr Pascal Gache*

* Clinique Rousseau, 65, rue de Lausanne, CH-1202 Genève. Courriel: pascal.gache@cliniquerousseau.ch
Reçu juin 2009, accepté janvier 2010

Baclofène

Vérités et promesses d'un "nouveau" venu dans le traitement de l'alcoolodépendance

Résumé

Le baclofène, puissant agoniste du système GABA, possède des propriétés anti-*craving* qui donnent à cette ancienne molécule, jusque-là utilisée dans le traitement de la spasticité, un intérêt nouveau dans le traitement de l'alcoolisme. Le baclofène est la seule molécule addictolytique qui supprime le *craving* chez le rat, alors que les autres médicaments de cette classe le réduisent. Cette suppression est dose-dépendante et survient autour de 3 mg/kg/j. À faible dose, environ 0,5 mg/kg/j, le baclofène réduit le *craving* mais ne le supprime pas. La plupart des études menées chez l'homme avec le baclofène utilisaient des doses de 30 mg/j (soit autour de 0,5 mg/kg/j). À cette posologie, le baclofène a montré des résultats encourageants. La publication d'une étude de cas de suppression complète et prolongée du *craving* avec une posologie à 3 mg/kg/j a relancé l'intérêt pour l'utilisation de telles doses en pratique courante. L'hypothèse sous-jacente prend en compte le *craving* comme l'un des facteurs majeurs de rechute et sa suppression totale et prolongée comme un élément qui pourrait s'avérer déterminant dans le traitement vraiment efficace de l'alcoolisme. Des études randomisées permettront à l'avenir de confirmer cette intéressante hypothèse thérapeutique. À ce jour, aucune étude d'ampleur suffisante ne permet de conclure. Malgré des effets indésirables parfois pénibles, mais souvent passagers et toujours réversibles, son ancienneté dans la pharmacopée pourrait en faire un médicament assez sûr à l'emploi, y compris à des doses relativement élevées.

Mots-clés

Baclofène – *Craving* – Alcoolisme – Traitement.

Summary

Baclofen. Truths and promises of a "new" arrival in the treatment of alcohol dependence

Baclofen, a powerful agonist of the GABA system, exerts anti-craving properties which give this old molecule, used for the treatment of spasticity up until now, a new lease of life for the treatment of alcoholism. Baclofen is the only addiction medicine molecule which suppresses craving in rats, while the other drugs of this class only reduce craving. This dose-dependent suppression of craving is achieved at a daily dosage of about 3 mg/kg. Low-dose baclofen (about 0.5 mg/kg/daily) reduces but does not suppress craving. Most studies of baclofen in man have used doses of 30 mg/day (about 0.5 mg/kg daily). Baclofen showed encouraging results at this dosage. The publication of a case of complete and prolonged suppression of craving with a daily dosage of 3 mg/kg has led to a renewed interest in the use of such doses in routine clinical practice. The underlying hypothesis considers craving to be one of the major factors responsible for relapse and total and prolonged suppression of craving as an element that could prove to be decisive in the truly effective treatment of alcoholism. Randomized studies need to be conducted to confirm this interesting therapeutic hypothesis, as no sufficiently large study is available at the present time. Despite sometimes unpleasant, but often transient and always reversible adverse effects, the long experience acquired with baclofen could make it fairly safe to use, even at relatively high doses.

Key words

Baclofen – *Craving* – Alcoholism – Treatment.

Les traitements de l'alcoolodépendance ont besoin d'être améliorés car malgré des efforts importants, aucune réduction substantielle des chiffres de morbi-

dité et de mortalité imputables à l'alcoolisme n'a été rapportée (1). Des traitements à l'efficacité au mieux modeste ont été décrits, mais ils s'adressent en fait à de

petits groupes de patients dans des études pas toujours bien représentatives de la population de ces malades. Par conséquent, le développement de traitements efficaces de l'alcoolodépendance est d'une importance critique sur un plan de santé publique. Par ailleurs, on sait que le *craving* est un facteur causal important dans le déclenchement des phénomènes de rechute (2, 3). Aussi, un traitement capable de supprimer le *craving* aurait toutes les chances d'améliorer considérablement le pronostic de l'alcoolodépendance :

- en libérant les malades alcooliques de la lutte contre le *craving*, on pourrait imaginer qu'ils investiraient leur énergie dans d'autres tâches telles que l'amélioration de leur santé, leur réinsertion professionnelle, le développement d'une vie affective satisfaisante, la gestion de leurs émotions, etc. ;

- en supprimant le *craving*, on pourrait sérieusement diminuer le risque de rechute.

Au sein des stratégies actuellement disponibles pour réduire l'effet moteur du *craving* sur la réalcoolisation, la pharmacologie représente un instrument potentiellement efficace pour la gestion de la prévention des rechutes, la prescription de certains médicaments pouvant dans ce cas compléter opportunément les interventions psychosociales. Dans cette perspective, l'affinement des connaissances neurobiologiques à l'origine de l'alcoolodépendance permet d'imaginer de nouvelles options thérapeutiques. À côté de la dopamine, de la sérotonine et du "circuit de récompense" par les endorphines, dont l'implication est évoquée depuis plusieurs années dans la genèse et le maintien de l'alcoolodépendance, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) voit son rôle mieux cerné dans la genèse de la dépendance et du *craving* (4). Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères, et l'on a démontré un lien entre les sous-types de récepteurs GABA et la dépendance à l'alcool (5).

Ainsi, la "motivation à boire", ce *craving* qui précipite les alcooliques dans la rechute, a un substrat neurobiologique de mieux en mieux identifié, et la maladie alcoolique se conçoit comme un conditionnement organique du neurone. À partir de ces découvertes neurobiologiques, beaucoup de médicaments potentiellement utiles pour le traitement de la dépendance à l'alcool ont été testés au cours de ces dernières années, tant dans des études précliniques que cliniques : principalement l'acamprosate, la naltrexone et le topiramate, ainsi que l'ondansetron à un moindre degré (6-10). Parmi ces médicaments, le baclofène a fait l'objet récemment d'un intérêt particulier

en raison de plusieurs articles (11-15) et des publications par Ameisen d'une nouvelle manière d'appréhender la suppression du *craving* (16) et d'un livre grand public (17, 18).

Le baclofène est un puissant agoniste du récepteur B du GABA (GABA-B) cliniquement et historiquement utilisé depuis plus de 40 ans comme traitement de confort de la spasticité – trouble musculaire bénin – de patients paraplégiques ou atteints de sclérose en plaques par exemple (19). Dans un tout autre registre, les études animales ont montré que le baclofène supprimait la "motivation à boire de l'alcool" ou *craving* chez des animaux alcoolopréférants. L'effet supprimeur du baclofène est dose-dépendant et intervient autour de 3 mg/kg chez l'animal (20). Contrairement à tous les autres médicaments anti-*craving* utilisés ou proposés dans le traitement de l'alcoolodépendance, le baclofène est le seul à supprimer le *craving* chez les rats, alors que les autres ne font que le réduire (21). Toujours chez le rat, le baclofène supprime également l'auto-administration de cocaïne et réduit l'auto-administration d'héroïne, de nicotine et de D-amphétamine (22-25).

Chez les patients alcooliques, à la faible dose de 30 mg/j (environ 0,5 mg/kg), le baclofène (per os), comme tous les autres médicaments anti-*craving* (naltrexone, acamprosate, topiramate), augmente le taux de l'abstinence et réduit le *craving* et la consommation d'alcool. Utilisé pour la première fois en 1993 par Krupitsky et al. chez des patients alcooliques, le baclofène se montre supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression (26). En 2000, Addolorato et al. rapportent l'utilisation de baclofène 30 mg/j pendant quatre semaines chez dix patients alcoolodépendants avec une réduction significative du *craving* et de la consommation d'alcool (11). Deux ans plus tard, les mêmes auteurs incluent 39 patients alcooliques dans un essai randomisé comparant le baclofène à un placebo. 70 % des patients sous baclofène restent abstinents pendant les trois mois de suivi contre 21 % des patients sous placebo (12). L'étude confirme une réduction significative du *craving*. Flannery et al. ont rapporté une étude ouverte sur 12 patients recevant du baclofène et un entretien de type motivationnel (14). Cette étude n'avait pas de groupe contrôle. Les auteurs ont noté une réduction significative du *craving* et une augmentation significative des jours d'abstinence, une réduction significative du nombre de boissons par jour, du nombre de jours avec une consommation alcoolique importante, de l'anxiété et des symptômes de sevrage (14).

En 2007, Addolorato et al. publient un essai contrôlé randomisé avec du baclofène chez 84 patients atteints de cirrhose et de dépendance à l'alcool. La moitié a reçu du baclofène 30 mg/j pendant trois mois, l'autre moitié un placebo (15). Après trois mois, 30 patients (71 %) sous baclofène étaient encore abstinentes et seulement 12 (29 %) dans le groupe sous placebo. La durée cumulée de l'abstinence a augmenté de façon statistiquement significative, avec un doublement de cette durée dans le groupe sous baclofène par rapport au groupe sous placebo (abstinence de 62,8 jours en moyenne contre 30,8 jours). Une réduction significative du *craving* est rapportée, et les patients abstinentes sont ceux chez lesquels le *craving* est le plus réduit. Autre résultat important, alors que chez les patients atteints de cirrhose, aucun médicament anti-*craving* ne peut être utilisé en raison du métabolisme hépatique de ces produits, le baclofène a été bien toléré sur le plan des effets indésirables en général, et hépatiques en particulier. La somnolence ou la fatigue ont été rapportées chez seulement 2 % des sujets dans les deux groupes. L'analyse choisie (en intention de traiter) rend les résultats plus représentatifs des conditions de la vie réelle, puisque ces résultats tiennent compte du taux élevé de perdus de vue dans les consultations pour dépendance. Ce premier essai chez les patients présentant une cirrhose alcoolique – une population généralement exclue de ces essais – est certainement une étape importante dans le développement des preuves d'efficacité et de sécurité du baclofène.

D'autres propriétés importantes du baclofène, en dehors de l'effet anti-*craving*, apparaissent dans sa capacité d'amélioration de l'anxiété et des troubles de l'humeur. Il a été utilisé avec un certain succès dans l'anxiété (27) ou dans le syndrome de stress post-traumatique (28). Chez les alcooliques, il a amélioré certains troubles psychiques tels que l'anxiété et la dépression (26). Alors que l'anxiété et les troubles de l'humeur sont extrêmement répandus comme comorbidités dans l'alcoolodépendance (29), la naltrexone, l'acamprosate ou le topiramate n'ont jamais démontré une quelconque efficacité à l'égard de ces troubles dans les essais cliniques sur l'alcoolodépendance.

Le baclofène a été étudié également dans le traitement des manifestations de sevrage à l'alcool dans un sens plus large. Addolorato et al. (13) ont comparé le baclofène au diazépam, un traitement de premier choix lors du sevrage alcoolique. Ils n'ont pas identifié de différence statistiquement significative entre les deux traitements, démontrant l'efficacité du baclofène dans cette indication. De plus, fait primordial, à l'inverse du diazépam, le baclofène n'induit pas de pharmacodépendance.

Évolution des concepts

Réduction du *craving* et abstinence

Depuis 1990, l'idée que le *craving* est une cause majeure de rechute a conduit les cliniciens au postulat que la réduction du *craving* par des médicaments pourrait conduire à la réduction du risque de rechute. Ainsi, chronologiquement, l'acamprosate, la naltrexone, le baclofène à faible dose (30 mg/j) et le topiramate, qui tous réduisent le *craving* chez l'animal, sont utilisés chez l'homme. Et de façon translationnelle, cette réduction du *craving* est démontrée chez l'alcoolique pour tous ces médicaments. Tous les essais cliniques du baclofène pour l'alcoolodépendance (cités ci-dessus) réalisés de 2000 à 2007 ont utilisé le baclofène à la dose de 30 mg/j (soit 0,3 mg/kg à 0,6 mg/kg). À cette dose, chez l'animal, le *craving* est seulement réduit mais pas supprimé.

Suppression du *craving* et indifférence à l'alcool

En 2004, après des années d'échecs des traitements médicaux classiques bien conduits (Alcooliques anonymes, psychothérapies, médicaments anti-*craving*, cures de désintoxication), Ameisen, médecin alcoolodépendant, émet l'hypothèse que la réduction du *craving* est un objectif insuffisant puisque cette approche n'a que peu modifié les conséquences de la maladie (rechutes, mortalité). Il postule que la suppression dose-dépendante du *craving* chez l'animal pourrait être transposable à l'homme, et qu'en supprimant le *craving* et les symptômes de l'alcoolodépendance, on pourrait supprimer le risque de rechute et donc la maladie alcoolique (16).

Après s'être fixé comme dose maximale théorique 300 mg/j (dose maximale qu'utilisent les neurologues pour le traitement de spasmes musculaires bénins), il s'auto-administre – en suivant le protocole classique utilisé par les neurologues – des doses progressivement croissantes de baclofène. Lorsqu'il atteint la posologie de 270 mg/j (neuf fois la dose utilisée dans les essais cliniques), son *craving* disparaît complètement, et il affirme dans son article être devenu complètement indifférent à l'alcool, et ce, sans le moindre effort. Après 12 jours à cette dose il diminue la posologie en raison d'une somnolence gênante. Il a poursuivi le traitement avec une dose de maintien autour de 120 mg/j, en continuant d'être entièrement libéré de toute envie de boire et de tout symptôme d'alcoolodépendance. Au bout de neuf mois, il publie son propre cas clinique et

lance un appel pour que des essais cliniques randomisés sur le baclofène à hautes doses soient réalisés pour tester ce modèle – la suppression complète du *craving* et des symptômes de l'alcoolodépendance par l'utilisation du baclofène à hautes doses (16).

Depuis cette publication, deux autres articles ont répliqué la suppression dose-dépendante du *craving* (30, 31). Comme Ameisen, l'un des deux autres auteurs ne rapporte aucun autre effet indésirable qu'une légère somnolence en début de traitement, et le troisième n'en rapporte aucun. Malgré les appels réitérés d'Ameisen à la réalisation d'essais cliniques dans plusieurs revues scientifiques, aucun ne fut projeté. C'est la raison qui a poussé Ameisen à développer son histoire dans un livre qui n'a pas manqué de motiver de nombreux patients dans des situations désespérées (échecs de nombreuses tentatives thérapeutiques habituelles) à demander la prescription de baclofène à leurs médecins.

Cet engouement pour un médicament pris à des doses nettement supérieures à celles utilisées dans les essais cliniques pour l'alcoolodépendance (30 mg/j), et non officiellement reconnues comme efficaces à cette posologie de 3 mg/kg/j, a provoqué des débats au sein de la communauté alcoologique (32). Dans un communiqué, la Société française d'alcoologie (SFA) mettait en garde les alcoologues et leur recommandait de ne pas prescrire ce traitement tant que des preuves de son efficacité n'avaient pas été apportées (33). La question sous-jacente n'étant pas tant l'efficacité que la sécurité d'emploi de ce traitement à hautes doses dans l'indication d'alcoolodépendance. Les experts de la SFA réclament comme Ameisen des preuves tangibles d'efficacité, acquises selon les voies habituelles des essais contrôlés randomisés.

Il faut noter que ce débat s'est surtout cristallisé en France. Dans le reste du monde, la découverte d'Ameisen a conduit des spécialistes de l'alcoolodépendance à encourager publiquement la prescription de baclofène à hautes doses, et ce, en dépit de l'absence d'essais cliniques et du fait que le baclofène soit hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie alcoolique. Le rédacteur en chef de la revue *Alcohol and Alcoholism* est sorti de la réserve qui incombe ordinairement aux responsables de revues médicales, et a commencé une importante campagne médiatique pour que le baclofène soit utilisé dans cette indication (*Daily Mail*, *Metro*, *The big issue*). Enfin, dans une critique de l'ouvrage *The end of my addiction* (titre anglais du livre d'Ameisen), *Alcohol and Alcoholism* met l'accent sur le fait que la littérature

médicale citée dans le livre permet amplement de fortement recommander la prescription de baclofène chez les patients ayant échoué aux traitements classiques (34). Le débat à ce jour n'est pas clos. La bonne nouvelle est l'acceptation, en France, d'un essai randomisé contrôlé qui testera la dose de 90 mg/j.

Sécurité d'emploi et effets indésirables

Le baclofène offre la particularité d'être un faux nouveau médicament. Utilisé par les neurologues, il bénéficie d'une très longue période de pharmacovigilance à des doses quotidiennes de 15 mg à plus de 300 mg, s'échelonnant sur des prescriptions de plusieurs années. Une étude rétrospective de l'utilisation du baclofène à haute dose (> 80 mg/j) a été publiée par Smith et al. (35). Dans ce travail sur 112 dossiers médicaux de patients atteints de sclérose en plaques, 20 % avaient reçu à un moment donné des doses supérieures à 80 mg/j et 15 % en recevaient au moment de l'étude. 7 % des patients avaient reçu des doses supérieures à 120 mg. La dose maximale reçue dans l'échantillon était de 270 mg. Dans le groupe de patients recevant plus de 80 mg, la posologie moyenne était de 137 mg. En moyenne, les patients recevaient le baclofène depuis quatre ans (toutes doses confondues) et recevaient ou avaient reçu leur dose maximale de baclofène pendant 15 mois en moyenne. 24 patients ont réduit les doses principalement en raison d'effets indésirables: une fatigue chez 15 sujets, des vertiges chez deux patients, un cas d'incontinence urinaire, un autre de syndrome confusionnel, des nausées chez une personne, un manque d'efficacité chez une autre, la cause n'étant pas rapportée pour trois patients. Parmi les huit patients qui avaient interrompu le traitement, aucun d'entre eux ne prenait plus de 60 mg/j.

De la même manière, Greene a utilisé le baclofène, avec un recul de plus de huit ans, à la dose de 180 mg/j chez l'enfant pour des troubles de l'équilibre bénins sans effets secondaires notables (36). Leung (37) a également montré que parmi les patients qui avaient ingéré des doses massives de baclofène (jusqu'à 2,5 g) à visée suicidaire, un certain nombre d'entre eux avaient présenté des troubles certes sévères, mais toujours transitoires. Tous ces patients ont survécu et aucun n'a présenté de séquelles.

Selon les informations destinées aux prescripteurs, "le risque de dépression respiratoire augmente en cas d'administration

simultanée d'autres médicaments à action centrale [...]. En particulier, la consommation d'alcool durant le traitement est à éviter, les interactions avec l'alcool étant imprévisibles". Nous avons étudié la littérature portant sur cette interaction entre le baclofène et l'alcool menant à une dépression respiratoire. Nous avons identifié des cas de dépression respiratoire surtout lors de surdosage de baclofène, parfois avec l'alcool comme un facteur aggravant. Nous n'avons pas identifié de cas de dépression respiratoire à des concentrations plasmatiques usuelles de baclofène. L'insuffisance rénale peut mener à des concentrations de baclofène anormalement élevées, ce qui nécessite d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale.

À concentration plasmatique usuelle, le risque de dépression respiratoire est vraisemblablement très rare, vu la littérature à ce jour, mais ce risque ne peut pas être écarté. Il doit être considéré dans le contexte de la lourde mortalité et morbidité liées à la persistance de l'alcoolisme et de l'absence de traitements toujours efficaces pour réduire celles-ci, ainsi que des risques démontrés des autres traitements de l'alcoolisme.

Prescription hors AMM

Comme le baclofène n'est pas officiellement enregistré pour le traitement de l'alcoolisme, sa prescription est considérée comme une prescription hors indication (hors AMM). Selon la loi sur les produits thérapeutiques, il est possible de prescrire hors indication sous certaines conditions, qui portent notamment sur l'existence de données scientifiques pouvant justifier la prescription et sur l'information du patient sur plusieurs aspects du traitement, dont les risques et le remboursement (38).

Série personnelle

Nous avons prescrit le baclofène à 72 patients entre mai 2006 et mars 2009. En considérant seulement les patients pour lesquels nous disposons d'un suivi d'une année au moment de la rédaction de cet article (soit 54 patients), nous avons constaté les résultats suivants :

- 25 patients (46 %) ont pu atteindre la dose théorique maximale de 3 mg/kg;
- 18 patients (33 %) ont pris une dose comprise entre 1 et 2,5 mg/kg;
- huit patients (15 %) ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables.

Les effets indésirables ont été la somnolence dans presque tous les cas en début de traitement, plus rarement une fatigue musculaire, des vertiges, des difficultés à dormir et une vision floue. En mars 2009, 26 (48 %) des patients ayant pris au moins un comprimé de baclofène ont cessé de boire ou réduit leur consommation en dessous des recommandations de l'OMS. Enfin, trois patients (5,5 %) ont été perdus de vue et considérés comme des échecs thérapeutiques.

Conclusion

Tout n'est pas écrit sur la neurobiologie appliquée aux traitements de la dépendance à l'alcool. En effet, le baclofène qui est le seul médicament supprimant le *craving* chez l'animal pourrait être le médicament susceptible de le supprimer chez l'homme ; des études doivent encore le confirmer. ■

Références bibliographiques

- 1 - Polich JM, Armor DJ, Braiker HB. Patterns of alcoholism over four years. *J Stud Alcohol* 1980; 41 (5): 397-416.
- 2 - Bottlender M, Soyka M. Impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 357-361.
- 3 - Flannery BA, Poole SA, Gallop RJ, Volpicelli JR. Alcohol craving predicts drinking during treatment: an analysis of three assessment instruments. *J Stud Alcohol* 2003; 64 (1): 120-126.
- 4 - Walker BM, Koob GF. The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (1): 11-18.
- 5 - Loh EW, Ball D. Role of the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A)gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochem Int* 2000; 37 (5-6): 413-423.
- 6 - Soyka M, Chick J. Use of acamprosate and opioid antagonists in the treatment of alcohol-dependence: a European perspective. *Am J Addict* 2003; 12 (Suppl. 1): S69-S80.
- 7 - Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM, Topiramate for Alcoholism Advisory Board, Topiramate for Alcoholism Study Group. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298 (14): 1641-1651.
- 8 - Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284 (8): 963-971.
- 9 - Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75 (1): 34-56.
- 10 - Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 111 (3): 855-876.
- 11 - Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II - a preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 67-71.
- 12 - Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 504-508.
- 13 - Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Janiri L, Bernardi M, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *Am J Med* 2002; 112: 226-229.
- 14 - Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace, K, Osborne M, Crqsbly K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a primary open label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28 (10): 1517-1523.
- 15 - Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. 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 (9603): 1915-1922.
- 16 - Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005; 40 (2): 147-150.
- 17 - Ameisen O. Le dernier verre. Paris: Denoël, 2008.
- 18 - Ameisen O. The end of my addiction. New York: Farrar, Straus and Giroux. 2008.
- 19 - Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neuro* 1985; 17: 107-116.
- 20 - Colombo G, Vacca G, Serra S, Brunetti G, Carai MA, Gessa GL. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology* 2003; 167: 221-224.
- 21 - Ameisen, O. Naltrexone treatment for alcohol dependency. *JAMA* 2005; 294: 899-900.
- 22 - Roberts DC, Andrews MM. Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure. *Psychopharmacology* 1997; 131: 271-277.
- 23 - Xi ZX, Stein EA. Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1369-1374.
- 24 - Fattore L, Cossu G, Martellotta MC, Fratta W. Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 495-498.
- 25 - Brebner K, Ahn S, Phillips AG. Attenuation of d-amphetamine self-administration by baclofen in the rat: behavioral and neurochemical correlates. *Psychopharmacology* 2005; 177 (4): 409-417.
- 26 - Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grienko AJ, Borodkin YS. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 157-163.
- 27 - Breslow MF, Fankhauser MP, Potter RL, Meredith KE, Misiaszek J, Hope DGJ. Role of gamma-aminobutyric acid in anti-panic drug efficacy. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 353-356.
- 28 - Drake RG, Davis LL, Cates ME, Jewell ME, Ambrose SM, Lowe JS. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1177-1181.
- 29 - Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 807-816.
- 30 - Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007; 42: 158-160.
- 31 - Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpinello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 319-320.
- 32 - Gache P, Hadengue A. Baclofen improves abstinence in alcoholic cirrhosis: still better to come? *J Hepatol* 2008; 49 (6): 1083-1085.
- 33 - Société Française d'Alcoologie. Baclofène: la position de la SFA. Communiqué de presse du 29 octobre 2008. *Alcoologie et Addictologie* 2009; 31 (1): 96.
- 34 - McIntosh C. The end of my addiction. How one man cured himself of alcoholism by Dr Olivier Ameisen. Book Reviews. *Alcohol Alcohol* 2009; 44 (3): 337.
- 35 - Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1829-1831.
- 36 - Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (4): 276-288.
- 37 - Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 2006; (1): 77-82.
- 38 - Paoletti O. La prescription hors AMM. *Neurologies* 2003; 6 : 46-48.