

Review ARTICLE

Front. Psychiatry, 04 January 2019 |
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00708>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00708/full#B3>

4

The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective

 Renaud de Beaurepaire¹,  Julia M. A. Sinclair²,  Mathis Hevdtmann³,  Giovanni Addolorato^{4,5},  Henri-Jean Aubin^{6,7,8,9},  Esther M. Beraha¹⁰,  Fabio Caputo¹¹,  Jonathan D. Chick^{12,13},  Patrick de La Selle¹⁴,  Nicolas Franchitto¹⁵,  James C. Garbutt¹⁶,  Paul S. Haber^{17,18},  Philippe Jaury¹⁹,  Anne R. Lingford-Hughes²⁰,  Kirsten C. Morley²¹,  Christian A. Müller²²,  Lynn Owens²³,  Adam Pastor^{24,25},  Louise M. Paterson²⁰,  Fanny Pélissier²⁶,  Benjamin Rolland^{27,28},  Amanda Stafford²⁹

TRADUCTION FRANÇAISE

(réalisée par les bénévoles du Collectif Baclohelp)

Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : une perspective de la pratique clinique

[L'article faisant plus de 38 pages, une sélection des informations les plus utiles a été réalisée. Se référer à la version intégrale en ligne pour la totalité des études mentionnées et les tableaux]

 Andrew Thompson²³,  Wim van den Brink³⁰,  Lorenzo Leggio^{31,32,33} and  Roberta Agabio^{34*}

- ¹Groupe Hospitalier Paul-Guiraud, Villejuif, France
- ²Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom
- ³Department of Gastroenterology, Royal Alexandra Hospital Paisley, Paisley, United Kingdom
- ⁴AUD and Alcohol Related Diseases Unit, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Rome, Italy
- ⁵Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy
- ⁶Faculté de Médecine, Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Université Paris-Sud, Paris, France
- ⁷Faculté de Médecine, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Paris, France
- ⁸Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paris-Saclay, Paris, France
- ⁹Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Paris, France
- ¹⁰Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
- ¹¹Department of Internal Medicine, SS. Annunziata Hospital, Cento, Italy
- ¹²Castle Craig Hospital, Blyth Bridge, United Kingdom
- ¹³School of Health and Social Care, Edinburgh Napier University, Edinburgh, United Kingdom
- ¹⁴Private Practice, Montpellier, France

- ¹⁵Department of Addiction Medicine, Poisons and Substance Abuse Treatment Centre, Toulouse-Purpan University Hospital, Toulouse, France
- ¹⁶Department of Psychiatry, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, United States
- ¹⁷National Health Medical Research Council, Centre of Research Excellence in Mental Health and Substance Use, Central Clinical School, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia
- ¹⁸Drug Health Services, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, NSW, Australia
- ¹⁹Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Paris, France
- ²⁰Neuropsychopharmacology Unit, Division of Brain Sciences, Centre for Psychiatry, Imperial College London, London, United Kingdom
- ²¹Discipline of Addiction Medicine, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia
- ²²Department of Psychiatry, Campus Charité Mitte, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- ²³Wolfson Centre for Personalised Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom
- ²⁴Department Addiction Medicine, St Vincent's Hospital Melbourne, Melbourne, VIC, Australia
- ²⁵Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia
- ²⁶Poison Control Center, Toulouse-Purpan University Hospital, Toulouse, France
- ²⁷Service Universitaire d'Addictologie de Lyon, Lyon, France
- ²⁸University of Lyon, Lyon, France
- ²⁹Royal Perth Hospital, Perth, WA, Australia

- ³⁰Department of Psychiatry, Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, Amsterdam University, Amsterdam, Netherlands
- ³¹Section on Clinical Psychoneuroendocrinology and Neuropsychopharmacology, Division of Intramural Clinical and Basic Research, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institute on Drug Abuse Intramural Research Program, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States
- ³²Medication Development Program, National Institute on Drug Abuse Intramural Research Program, National Institutes of Health, Baltimore, MD, United States
- ³³Department of Behavioral and Social Sciences, Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University, Providence, RI, United States
- ³⁴Section of Neuroscience and Clinical Pharmacology, Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

Edited by


Alain Dervaux

Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Amiens, France

Reviewed by

Henriette Walter

Medical University of Vienna, Austria

 Teresa R. Franklin

University of Pennsylvania, United States

Alcohol use disorder (AUD) is a brain disorder associated with high rates of mortality and morbidity worldwide. Baclofen, a selective gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor agonist, has emerged as a promising drug for AUD. The use of this drug remains controversial, in part due to uncertainty regarding dosing and efficacy, alongside concerns about safety. To date there have been 15 randomized controlled trials (RCTs) investigating the use of baclofen in AUD; three using doses over 100 mg/day. Two additional RCTs have been completed but have not yet been published. Most trials used fixed dosing of 30–80 mg/day. The other approach involved titration until the desired clinical effect was achieved, or unwanted effects emerged. The maintenance dose varies widely from 30 to more than 300 mg/day. Baclofen may be particularly advantageous in those with liver disease, due to its limited hepatic metabolism and safe profile in this population. Patients should be informed that the use of baclofen for AUD is as an “off-label” prescription, that no optimal fixed dose has been established, and that existing clinical evidence on efficacy is inconsistent. Baclofen therapy requires careful medical monitoring due to safety considerations, particularly at higher doses and in those with comorbid physical and/or psychiatric conditions. Baclofen is mostly used in some European countries and Australia, and in particular, for patients who have not benefited from the currently used and approved medications for AUD.

L'alcoolodépendance est un trouble cérébral associé à des taux de mortalité et de morbidité élevés dans le monde. Le baclofène, un agoniste sélectif des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique-B (GABA-B), est apparu comme un médicament prometteur pour l'AD. L'utilisation de ce médicament reste controversée, en partie à cause de l'incertitude quant à la posologie et à l'efficacité, ainsi que des préoccupations concernant la sécurité. [À ce jour, 15 essais contrôlés randomisés (ECR) ont été menés sur l'utilisation du baclofène en alcoolodépendance; trois en utilisant des doses supérieures à 100 mg / jour. Deux autres ECR ont été achevés mais n'ont pas encore été publiés. La plupart des essais ont utilisé une dose fixe de 30 à 80 mg / jour. L'autre approche impliquait un titrage jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables. La dose d'entretien varie largement de 30 à plus de 300 mg / jour.] Le baclofène peut être particulièrement avantageux chez les personnes atteintes d'une maladie du foie, en raison de son métabolisme hépatique limité et de son profil sans danger pour cette population. Les patients doivent être informés que l'utilisation du baclofène pour une alcoolodépendance est une prescription “hors indication officielle”, qu'aucune dose optimale n'a été établie et que les preuves cliniques existantes concernant l'efficacité sont incohérentes. Le traitement nécessite un suivi médical attentif pour des raisons de sécurité, en particulier à des élevées et chez les personnes présentant des troubles physiques et / ou psychiatriques comorbides. Le baclofène est principalement utilisé dans certains pays européens et en Australie, et en particulier chez les patients qui n'ont pas bénéficié des médicaments actuellement utilisés et approuvés pour une alcoolodépendance.

Introduction

After promising preclinical evidence [for review see Colombo and Gessa (1)], clinical studies started to investigate whether baclofen may be useful in the treatment of alcohol use disorder (AUD). However, to date, clinical studies have yielded conflicting results. Despite the lack of consistent evidence, baclofen is often used off-label in clinical practice to treat AUD, especially in some European countries and Australia (2). In this manuscript, a large group of researchers and clinicians combine their expertise in this area to provide (a) a review of the current research evidence and clinical experience of using baclofen in the treatment of AUD, (b) a description of the two different approaches used to administer baclofen in clinical practice settings ("fixed doses" or "flexible doses") to treat AUD, and (c) a brief overview of the clinical use of baclofen to treat AUD.

Review Of The Current Research Evidence And Clinical Experience

Alcohol Use Disorder and the Need for Additional Medications

AUD is a major public health problem associated with high rates of mortality and morbidity worldwide (3-7). The previous editions of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) described two disorders related to a pattern of maladaptive alcohol consumption, alcohol abuse and alcohol dependence [e.g., DSM-IV; 8]. The diagnosis of dependence required the fulfillment of three (or more) criteria out of a set of seven, whereas the diagnosis of abuse required at least one out of four different criteria. These two disorders have been combined into a single disorder (AUD), where one set of

Introduction

Après des preuves précliniques prometteuses [pour examen, voir Colombo et Gessa (1)], des études cliniques ont été entamées pour déterminer si le baclofène pouvait être utile dans le traitement de l'alcoololo-dépendance. Cependant, à ce jour, les études cliniques ont donné des résultats contradictoires. Malgré le manque de preuves cohérentes, le baclofène est souvent utilisé « hors indication officielle » dans les pratiques cliniques pour traiter l'alcoololo-dépendance, en particulier dans certains pays européens et en Australie (2). Dans ce manuscrit, un groupe important de chercheurs et de cliniciens combinent leur expertise dans ce domaine pour fournir (a) un examen des données de recherche actuelles et de l'expérience clinique de l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoololo-dépendance, (b) une description des deux approches utilisées pour administrer le baclofène dans le contexte de la pratique clinique (« doses fixes » ou « doses flexibles ») pour traiter l'alcoololo-dépendance, et (c) un bref aperçu de l'utilisation clinique du baclofène pour traiter l'alcoololo-dépendance.

Examen des résultats de recherche actuels et de l'expérience clinique

Trouble lié à la consommation d'alcool et nécessité de médicaments supplémentaires

L'alcoololo-dépendance est un problème de santé publique majeur associé à des taux de mortalité et de morbidité élevés dans le monde (3-7). Les éditions précédentes du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) décrivaient deux troubles liés à une tendance à la consommation d'alcool mésadaptée, à l'abus d'alcool et à la dépendance à l'alcool [par exemple, le DSM-IV; 8]. Le diagnostic de dépendance nécessitait le respect de trois critères (ou plus) sur un ensemble de sept, alors que le diagnostic d'abus nécessitait au moins un critère différent sur quatre. Ces deux troubles ont été combinés en un seul trouble (alcoololo-dépendance), dans lequel un ensemble de

critères est maintenant utilisé (DSM-5: 3). Dans le DSM-5, le diagnostic de l'AUD requiert la satisfaction de deux critères (ou plus) sur un ensemble de 11, y compris le « besoin impérieux », ou un fort désir ou envie de consommer de l'alcool (3), au lieu de problèmes juridiques (inclus dans les critères d'abus d'alcool du DSM-IV, mais exclus des critères d'alcoolodépendance du DSM-5). En conséquence, le diagnostic antérieur (DSM-IV) de dépendance à l'alcool correspond approximativement à un DSM-5 alcoolodépendance modérée / sévère (9).

L' alcoolodépendance se caractérise par des périodes de consommation excessive d'alcool et de rémission chronique (3). Selon les différentes phases de l' alcoolodépendance, l'objectif du traitement médical peut être d'obtenir et de maintenir l'abstinence, si les patients boivent actuellement, ou simplement de maintenir l'abstinence.

Même si l'abstinence est le meilleur objectif du traitement médical de l'alcoolodépendance, certains patients préfèrent réduire leur consommation d'alcool jusqu'à une consommation à faible risque plutôt qu'à une abstinence totale. Selon l'Institut national américain sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA), une consommation à faible risque correspond à une consommation d'alcool ≤ 14 (hommes) ou 7 (femmes) verres par semaine et ≤ 5 (hommes) ou 4 (femmes) verres pour un seul jour (1 verre = 14 g d'alcool) (10). Ce modèle de consommation est associé à des risques plus faibles que la consommation modérée à élevée, même si la consommation d'alcool la plus sûre est nulle (5).

En conséquence, les récentes directives de l'American Psychiatric Association concernant le traitement pharmacologique de l'alcoolodépendance recommandent l'utilisation de naltrexone, d'acamprosate ou de disulfirame, en fonction de l'objectif du traitement (réduction de la consommation d'alcool ou atteinte et maintien de l'abstinence), des préférences du patient et de la présence de comorbidités qui peut contre-indiquer un médicament spécifique (11). En Europe, le nalméfène a également été approuvé pour le traitement de la dépendance à l'alcool (12). Néanmoins, seule une minorité de personnes en alcoolodépendance sollicite et reçoit

criteria is now used (DSM-5: 3). In DSM-5, the AUD diagnosis requires the fulfillment of two (or more) criteria out of a set of 11, including "craving," or a strong desire or urge to use alcohol (3), instead of legal problems (included among DSM-IV alcohol abuse criteria, but excluded by DSM-5 AUD criteria). Accordingly, the previous diagnosis (DSM-IV) of alcohol dependence corresponds approximately to moderate/severe DSM-5 AUD (9).

AUD is characterized by periods of excessive alcohol consumption and a chronic relapsing, remitting course (3). According to the different AUD phases, the goal of medical treatment may be to achieve and maintain abstinence, if patients are currently drinking—or just maintain abstinence.

Even if abstinence is the best goal for AUD medical treatment, some patients prefer to reduce their alcohol consumption to low-risk drinking, instead of total abstinence. According to the US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), low-risk drinking corresponds to an alcohol consumption ≤ 14 (men) or 7 (women) drinks per week and ≤ 5 (men) or 4 (women) drinks on a single day (1 drink = 14 g alcohol) (10). This consumption pattern is associated with lower risks than moderate/high risk drinking, even if the safest level of drinking is none (5).

Accordingly, the recent guidelines of the American Psychiatric Association for the pharmacological treatment of AUD recommend the use of naltrexone, acamprosate, or disulfiram, based on the treatment objective (reducing alcohol consumption or achieving and maintaining abstinence), patient preference, and presence of comorbidities that may contraindicate a specific drug (11). In Europe, nalmefene has also been approved for the treatment of alcohol dependence (12). Nevertheless, only a minority of people with AUD seek and receive medical

treatment (4, 13, 14) and current approved medications for AUD are of limited effectiveness (15). Therefore, identification of other medications may contribute toward increasing the number of AUD patients who benefit from pharmacological treatments with a different mechanism of action.

Baclofen and Alcohol Use Disorder

Baclofen, a selective gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor agonist, has emerged as a promising drug for AUD (16). It has been marketed since the early 1970s for the treatment of muscle spasticity, secondary to neurological conditions. The wide use of baclofen as a myorelaxant has provided detailed information on its safety and side effects in these patients (17). From the 1970s, research, largely in animal addiction models, suggested that baclofen may also be effective in the treatment of AUD (1).

Evidence For the Effect of Baclofen on Alcohol Use

Preclinical Studies

Animal studies showed that baclofen induced a dose-related reduction in (a) the behavioral effects caused by alcohol (18), (b) acquisition and maintenance of alcohol consumption (19-21), including binge-like drinking (22), (c) relapse-like drinking (23), (d) severity of alcohol withdrawal signs (20), (e) cue-induced reinstatement of previously extinguished alcohol seeking behavior (24), and (f) reinforcing and motivational properties of alcohol (25-30) in different validated rodent models of AUD [for a recent review, see Colombo and Gessa (1)].

un traitement médical (4, 13, 14) et les médicaments actuellement approuvés pour l'alcool-dépendance ont une efficacité limitée (15). Par conséquent, l'identification d'autres médicaments pourrait contribuer à augmenter le nombre de patients bénéficiant de traitements pharmacologiques basés sur un mécanisme d'action différent.

Baclofène et trouble lié à la consommation d'alcool

Le baclofène, un agoniste sélectif des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique-B (GABA-B), est apparu comme un médicament prometteur pour l'alcool-dépendance (16). Il est commercialisé depuis le début des années 1970 pour le traitement de la spasticité musculaire, secondaire à des affections neurologiques. La large utilisation du baclofène en tant que myorelaxant a fourni des informations détaillées sur son innocuité et ses effets indésirables chez ces patients (17). À partir des années 1970, des recherches, effectuées principalement sur des modèles de dépendance animale, ont suggéré que le baclofène pourrait également être efficace dans le traitement de l'alcool-dépendance (1).

Preuve de l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool

Études précliniques

Des études chez l'animal ont montré que le baclofène induisait une réduction liée à la dose dans (a) les effets comportementaux causés par l'alcool (18), (b) l'acquisition et le maintien de la consommation d'alcool (19 à 21), y compris la consommation excessive d'alcool (22), (c) la consommation assimilable à une rechute (23), (d) la sévérité des signes de sevrage alcoolique (20), (e) la réinstallation induite par un indice d'un comportement de recherche d'alcool précédemment éteint (24), et (f) les propriétés de renforcement et de motivation de l'alcool (25-30) dans différents modèles de rongeurs alcool-dépendants validés [pour une revue récente, voir Colombo et Gessa (1)].

Clinical Studies

Studies Using baclofen 30 mg/Day

Addolorato and colleagues were the first to investigate the efficacy of baclofen in reducing alcohol consumption in AUD patients (31). In this first study, 10 male AUD patients received 30 mg/day baclofen (starting from 5 mg, three times a day, and then 10 mg, three times a day) for four consecutive weeks. Patients reported their last alcohol intake in the preceding 24 h. Seven patients achieved and maintained abstinence, and another two significantly reduced their alcohol consumption. Flannery and colleagues replicated these findings in 12 AUD patients, including three women, that were active drinkers (three days abstinent before the beginning of the trial), using the same dose of baclofen for 12 weeks (32). However, conclusions that can be drawn from these results are limited by the open-label design and the absence of a (placebo) control group.

In 2002, Addolorato and colleagues conducted the first randomized controlled trial (RCT) (see Table 1). In this RCT, 39 AUD male participants received 30 mg/day baclofen or placebo, for 4 weeks. Participants were active drinkers (last intake in the preceding 24 h), did not suffer from any other mental disorder, were treated as outpatients, and received psychological support every week. Their mean baseline alcohol consumption was 17.6 drinks per day (1 drink = 12 g of alcohol) in the baclofen group. Compared to placebo, baclofen increased the percentage of patients who achieved and maintained abstinence (abstinent patients), as well as the number of abstinent days, and decreased the number of drinks per drinking day and anxiety levels (33).

TABLE 1

Etudes cliniques

Études à 30 mg de baclofène par jour

Addolorato et ses collègues ont été les premiers à étudier l'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants (31). Dans cette première étude, 10 patients alcoolo-dépendants hommes ont reçu 30 mg / jour de baclofène (à partir de 5 mg trois fois par jour, puis 10 mg trois fois par jour) pendant quatre semaines consécutives. Les patients ont signalé leur dernière consommation d'alcool au cours des 24 heures précédentes. L'abstinence a été maintenue chez sept patients et deux autres ont significativement réduit leur consommation d'alcool. Flannery et ses collègues ont répliqué ces résultats chez 12 patients alcoolo-dépendants, dont trois femmes qui buvaient activement (trois jours d'abstinence avant le début de l'essai), en utilisant la même dose de baclofène pendant 12 semaines (32). Cependant, les conclusions qui peuvent être tirées de ces résultats sont limitées par la conception ouverte et l'absence de groupe témoin (placebo).

En 2002, Addolorato et ses collègues ont mené le premier essai contrôlé randomisé (ECR) (voir tableau 1). Au cours de cet ECR, 39 participants de sexe masculin alcoolo-dépendants ont reçu 30 mg de baclofène ou un placebo par jour pendant 4 semaines. Les participants étaient des buveurs actifs (dernière consommation au cours des 24 heures précédentes), ne souffraient d'aucun autre trouble mental, étaient traités en ambulatoire et recevaient un soutien psychologique chaque semaine. Leur consommation moyenne d'alcool au départ était de 17,6 verres par jour (1 verre = 12 g d'alcool) dans le groupe du baclofène. Par rapport au placebo, le baclofène augmentait le pourcentage de patients qui obtenaient et maintenaient leur abstinence (patients abstinents), ainsi que le nombre de jours d'abstinence, et diminuait le nombre de consommations par jour de boisson et le niveau d'anxiété (33).

TABLAU 1

Year	Author	Design	Intervention	Comparison	Outcome
1994	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
1995	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
1996	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
1997	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
1998	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
1999	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2000	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2001	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2002	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2003	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2004	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2005	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2006	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2007	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2008	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2009	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2010	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2011	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2012	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2013	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2014	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2015	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2016	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2017	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2018	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2019	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption
2020	Adams et al.	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Baclofen 30 mg/day	Placebo	Reduction in alcohol consumption

Table 1. Randomized double-blind placebo-controlled trials.

[...]

More recently, three RCTs (each with three arms) compared the efficacy of 30 mg/day (10 mg, three times a day) to another dose of baclofen and placebo in the treatment of AUD, for 12 weeks (39–41).

Regarding participants treated with 30 mg/day baclofen compared to placebo, the first RCT found that baclofen significantly reduced the number of drinks per drinking day (39), whereas the second RCT found no difference in time to relapse nor time to lapse (40). The third RCT found that baclofen treatment (both dose group composite), compared to placebo, increased (a) time to first lapse, (b) time to first relapse, and (c) percentage of days abstinent. The characteristics of these RCTs are described in detail below. Recently, another 3-arm RCT (30 mg/day, 90 mg/day and placebo) was completed, and data analysis is underway (Garbutt JC, unpublished; <https://clinicaltrials.gov/>, identifier NCT01980706).

Two additional RCTs tested baclofen 30 mg/day in AUD patients with liver disease. In 2007, Addolorato et al. investigated the efficacy of

[Voir taille réelle page 62]

Tableau 1. Essais randomisés en double aveugle contrôlés par placebo.

[...]

Plus récemment, trois ECR (chacun avec trois bras) ont comparé l'efficacité de 30 mg / jour (10 mg, trois fois par jour) à une autre dose de baclofène et à un placebo dans le traitement de l'alcoololo-dépendance pendant 12 semaines (39–41).

En ce qui concerne les participants traités avec 30 mg / jour de baclofène par rapport au placebo, le premier ECR a montré que le baclofène réduisait de manière significative le nombre de consommations par jour de consommation (39), tandis que le second ECR ne révélait aucune différence dans le temps écoulé avant une rechute ni dans le délai imparti (40). Le troisième RCT a montré que le traitement au baclofène (composé de deux groupes de doses), comparé au placebo, augmentait (a) le temps écoulé avant le premier passage, (b) le temps écoulé jusqu'à la première rechute et (c) le pourcentage de jours d'abstinence. Les caractéristiques de ces ECR sont décrites en détail ci-dessous. Récemment, un autre ECR à 3 bras (30 mg / jour, 90 mg / jour et placebo) a été réalisé et l'analyse des données est en cours (Garbutt JC, non publié; <https://clinicaltrials.gov/>, identificateur NCT01980706).

Deux autres ECR ont testé le baclofène à 30 mg / jour chez des patients alcoololo-dépendants présentant une maladie du foie. En 2007, Addolorato et al. ont étudié l'efficacité du

baclofen in AUD patients with liver cirrhosis (Table 1). The rationale for selecting this specific sample was that, in these patients, certain AUD pharmacological agents (e.g., disulfiram and naltrexone) are contraindicated because of their liver metabolism, whereas baclofen has lower liver metabolism and primarily renal excretion. In this RCT, 42 outpatients received 30 mg/day baclofen and 42 received placebo for 12 weeks (35). Participants were active drinkers [at least two heavy drinking days per week and an average consumption of 21/14 drinks (men/women) per week, or more, during the 4 weeks before enrollment], included 23 women (27.4% of the entire sample), did not suffer from other severe mental disorders, and were seen every week for the first month, and then every 2 weeks. At each visit, patients received an individual session of counseling support lasting 30 min. At the end of the 12-weeks study, a higher rate of participants allocated baclofen achieved and maintained abstinence and had a longer cumulative abstinence duration compared with placebo.

[...]

Anecdotal and Open-Label Observations With Doses of baclofen >30 mg/Day

Some case reports (47–49) suggested the potential utility of increasing the doses of baclofen to treat patients with AUD. The first of these case reports was published in 2005 by Olivier Ameisen, a physician suffering from severe AUD, who reported that he achieved abstinence from alcohol with 270 mg/day of baclofen (47). Similar observational studies started being published from 2010 (50–62). These case-series (without control groups) suggested that doses of baclofen ranging from 30 to more than 300 mg/day may be effective, with some patients achieving up to a maximum daily dose of 400 mg (55, 63). The

baclofène chez les patients alcoolo-dépendants atteints de cirrhose du foie (Tableau 1). La justification de la sélection de cet échantillon spécifique était que, chez ces patients, certains agents pharmacologiques traitant l'alcoolo-dépendance (par exemple, le disulfirame et la naltrexone) sont contre-indiqués en raison de leur métabolisme hépatique, alors que le baclofène a un métabolisme hépatique inférieur et principalement une excrétion rénale. Dans cet ECR, 42 patients ambulatoires ont reçu 30 mg / jour de baclofène et 42 ont reçu un placebo pendant 12 semaines (35). Les participants étaient des buveurs actifs [au moins deux jours de forte consommation d'alcool par semaine et une consommation moyenne de 21 / 14 verres (hommes / femmes) par semaine ou plus pendant les 4 semaines précédant l'inscription], dont 23 femmes (27,4% de l'échantillon complet), ne souffraient pas d'autres troubles mentaux graves et étaient vus chaque semaine pendant le premier mois, puis toutes les 2 semaines. À chaque visite, les patients recevaient une séance individuelle d'aide psychosociale d'une durée de 30 minutes. À la fin de l'étude de 12 semaines, un taux plus élevé de participants auxquels du baclofène avait été alloué obtenait et maintenait l'abstinence et présentait une durée d'abstinence cumulée plus longue par rapport au placebo.

[...]

Observations anecdotiques et hors label avec des doses de baclofène > 30 mg / jour

Certains cas rapportés (47 à 49) ont suggéré l'utilité potentielle de l'augmentation des doses de baclofène pour traiter les patients atteints d'AUD. Le premier cas a été publié en 2005 par Olivier Ameisen, médecin souffrant d'une sévère alcoolo-dépendance, qui a déclaré s'être abstenu de consommer de l'alcool avec 270 mg / jour de baclofène (47). Des études d'observation similaires ont commencé à être publiées à partir de 2010 (50–62). Ces séries de cas (sans groupe témoin) ont suggéré que des doses de baclofène allant de 30 à plus de 300 mg / jour pourraient être efficaces, certains patients atteignant une dose quotidienne maximale de 400 mg (55, 63).

effectiveness of baclofen was also reported in AUD patients affected by liver disease (55, 64, 65).

RCTs Using Doses of Baclofen >30 mg/day and <100 mg/Day

Subsequently, a series of RCTs investigated the efficacy of higher doses of baclofen in the treatment of AUD compared to those administered in early studies (Table 1), as detailed below.

[...]

Two RCTs (each with three arms) compared the efficacy of 60 mg/day (20 mg three times a day) to 30 mg/day baclofen and placebo in the treatment of AUD, for 12 weeks (39, 40). The first RCT found that, compared with patients allocated to placebo, participants treated with baclofen significantly reduced the number of drinks per drinking day and this effect was greater among participants treated with 60 mg/day baclofen than those with 30 mg/day (39). Participants included 32 men (76%) and 10 women (24%) and did not suffer from other severe mental disorders. They were active drinkers (at least two heavy drinking days per week and an average overall consumption of >21/14 drinks (men/women) per week during the 4 weeks before enrollment, and ability to refrain from drinking at least 3 days before randomization day) and consumed a mean of ~12 drinks per drinking day at baseline, with 1 drink = 12 g of alcohol). Each participant was seen as an outpatient, every week for the first month, and then every 2 weeks. At each visit, patients received an individual session of counseling support lasting 30 min.

In contrast, the second RCT found no difference between baclofen 60 mg, baclofen 30 mg, and placebo on time to relapse, nor time to lapse (40). Participants included 19 men (45%) and 23 women (55%), were

L'efficacité du baclofène a également été rapportée chez des patients alcoolodépendants atteints d'une maladie du foie (55, 64, 65).

ECR utilisant des doses de baclofène > 30 mg / jour et < 100 mg / jour

Par la suite, une série d'ECR ont examiné l'efficacité de doses plus élevées de baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance par rapport à celles administrées dans les premières études (tableau 1), comme détaillé ci-dessous.

[...]

Deux ECR (chacun avec trois bras) ont comparé l'efficacité de 60 mg / jour (20 mg trois fois par jour) à 30 mg / jour de baclofène et d'un placebo dans le traitement de l'alcoolodépendance pendant 12 semaines (39, 40). Le premier RCT a révélé que, par rapport aux patients sous placebo, les participants traités au baclofène avaient réduit de manière significative le nombre de boissons par jour de consommation et que cet effet était plus marqué chez les participants traités avec 60 mg de baclofène par jour que chez ceux traités avec 30 mg par jour (39). Les participants comprenaient 32 hommes (76%) et 10 femmes (24%) et ne souffraient pas d'autres troubles mentaux graves. Ils étaient des buveurs actifs (au moins deux jours de forte consommation d'alcool par semaine et une consommation moyenne globale de plus de 21 / 14 verres (hommes / femmes) par semaine au cours des 4 semaines précédant l'inscription et une capacité à s'abstenir de boire au moins 3 jours avant la randomisation) et consommaient en moyenne environ 12 verres par jour de consommation initiale (avec 1 verre = 12 g d'alcool). Chaque participant a été vu en ambulatoire, chaque semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines. À chaque visite, les patients recevaient une séance individuelle d'aide psychosociale d'une durée de 30 minutes.

En revanche, le second ECR n'a pas mis en évidence de différence entre le baclofène 60 mg, le baclofène 30 mg et le placebo en ce qui concerne le délai de rechute et le délai de régression (40). Parmi les participants figuraient 19 hommes (45%) et 23 femmes (55%).

active drinkers (abstinent from alcohol at least 3 days prior to randomization) and consumed high levels of alcohol at baseline [more than 15 drinks per drinking day (1 drink = 10 g of alcohol) in baclofen groups], were seen as outpatients every week for the first month, then every 2 weeks, and, at each visit, received 30-min psychosocial therapy. In addition, 41% of participants suffered with current anxiety disorders. A *post-hoc* analysis showed a beneficial effect of baclofen, compared to placebo, only among AUD patients with comorbid anxiety disorders. Namely, AUD patients with anxiety disorder treated with baclofen had the first lapse and relapse after a significantly longer period of time, compared to AUD patients with anxiety treated with placebo. However, no difference was found between 60 and 30 mg/day baclofen.

One RCT compared the efficacy of 75 mg/day (25 mg three times a day) to 30 mg/day baclofen and placebo in the treatment of 104 AUD patients (including 30 (29%) women), for 12 weeks [41]; Table 1]. In this study, participants were seen as outpatients every 2 weeks, and, at each visit, received adherence therapy lasting 20–60 min. People with active major mental disorders were excluded, but 55% of participants were prescribed antidepressants and 56% suffered from liver disease (with or without cirrhosis). Participants were abstinent from alcohol consumption for between three and 21 days and their baseline level of alcohol consumption was equal to 15 drinks per drinking day with 1 drink = 10 g of alcohol). The aims of treatment included both abstinence and reduction of alcohol consumption. The study found that baclofen treatment (both dose groups combined), compared to placebo, increased: (a) time to first lapse, (b) time to first relapse, and (c) percentage of days abstinent. However, there were no differences between the effects of the 75 mg/day and the 30 mg/day groups. When the results were analyzed according to the presence of liver disease, baclofen (both dose group composite) was shown to be effective in

ils étaient tous des buveurs actifs (abstinents depuis au moins 3 jours avant la randomisation) et consommaient des taux d'alcool élevés au départ [plus de 15 verres par jour de consommation (1 verre = 10 g d'alcool) dans les groupes de baclofène], ils ont été vus en consultation externe chaque semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines et, à chaque visite, ils ont reçu un traitement psychosocial de 30 minutes. De plus, 41% des participants souffraient de troubles anxieux. Une analyse *post-hoc* a montré un effet bénéfique du baclofène, comparé au placebo, uniquement chez les patients alcoolo-dépendants présentant des troubles anxieux comorbides. À savoir, les patients alcoolo-dépendants atteints de trouble anxieux et traités au baclofène ont présenté leur première rechute après une période de temps significativement plus longue, comparés aux patients alcoolo-dépendance anxieux traités au placebo. Cependant, aucune différence n'a été trouvée entre 60 et 30 mg / jour de baclofène.

Un ECR a comparé l'efficacité de 75 mg / jour (25 mg trois fois par jour) à 30 mg / jour de baclofène et de placebo dans le traitement de 104 patients alcoolo-dépendants (dont 30 (29%) femmes) pendant 12 semaines [41] ; Tableau 1]. Dans cette étude, les participants étaient vus en ambulatoire toutes les deux semaines et recevaient, à chaque visite, une thérapie d'adhésion de 20 à 60 min. Les personnes atteintes de troubles mentaux majeurs actifs ont été exclues, mais 55% des participants se sont vu prescrire des antidépresseurs et 56% souffraient d'une maladie du foie (avec ou sans cirrhose). Les participants se sont abstenus de consommer de l'alcool pendant 3 à 21 jours et leur niveau de consommation d'alcool de base était égal à 15 verres par jour de consommation (avec 1 verre = 10 g d'alcool). Les objectifs du traitement comprenaient à la fois l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool. L'étude a révélé que le traitement au baclofène (les deux groupes de dose combinés), par rapport au placebo, augmentait (a) le temps écoulé avant la première alcoolisation, (b) le temps écoulé jusqu'à la première rechute et (c) le nombre de jours d'abstinence. Cependant, il n'y avait pas de différence entre les groupes de 75 mg / jour et de 30 mg / jour. Lorsque les résultats ont été analysés en fonction de la présence d'une maladie hépatique, le baclofène (composé des deux groupes de dose) s'est révélé efficace

increasing the time to lapse and relapse among participants affected by liver disease, but not among those without liver disease.

One RCT investigated the efficacy of 80 mg/day (20 mg at 4 times/day) baclofen in the treatment of 30 patients affected by AUD and nicotine use disorder [42]; Table 1]. In this 12-weeks study, consistent with FDA recommendations, the daily dose of baclofen 80 mg/day was divided into four administrations (20 mg, four times a day). Participants included 12 females (40%), did not suffer from other severe mental disorders, were seen as outpatients every week for the first month, then every 2 weeks, and, at each visit, received an individual session of medical management. They were active smokers and drinkers at the beginning of the trial and their consumption of alcohol at baseline was high but expressed as percent of heavy drinking days (78% for patients allocated to baclofen). Participants were looking for treatment for both AUD and smoking, but with different treatment goals (i.e., reducing or quitting both substances or quitting one and reducing the other). Regarding alcohol consumption, 48% of overall participants wanted to quit drinking. The results of the study showed that the rate of abstinent days from co-use of alcohol and tobacco was higher among participants treated with baclofen compared to those treated with placebo (42).

RCTs Using Doses of Baclofen >100 mg/Day

[...]

Only one RCT using doses of baclofen up to 270 mg/day has been published [45]; Table 1]. The results of a second RCT (using up to 300 mg/day) have been presented at scientific meetings but have not yet been published in full (66). Unlike the other two similar RCTs presented above (43, 44), this study found that baclofen substantially

in dans l'allongement du délai avant réalcoolisation et rechute chez les participants atteints d'une maladie du foie, mais pas chez ceux sans maladie du foie.

Un ECR a étudié l'efficacité du baclofène à raison de 80 mg / jour (20 mg à raison de 4 fois / jour) dans le traitement de 30 patients atteints d'alcoolodépendance et de troubles de l'utilisation de la nicotine [42]; Tableau 1]. Dans cette étude de 12 semaines, conformément aux recommandations de la Food and Drug Administration, la dose quotidienne de 80 mg / jour de baclofène a été divisée en quatre administrations (20 mg, quatre fois par jour). Les participants comprenaient 12 femmes (40%), ne souffraient pas d'autres troubles mentaux graves, étaient vus en consultation externe chaque semaine pendant le premier mois, puis toutes les 2 semaines, et recevaient à chaque visite une session individuelle de motivation médicale. Ils étaient des fumeurs et des buveurs actifs au début de l'essai et leur consommation d'alcool au départ était élevée mais exprimée en pourcentage des jours de forte consommation (78% chez les patients recevant du baclofène). Les participants recherchaient un traitement à la fois pour l'alcoolodépendance et le tabagisme, mais avec des objectifs de traitement différents (c'est-à-dire réduire ou arrêter les deux substances ou arrêter de fumer l'une et réduire l'autre). En ce qui concerne la consommation d'alcool, 48% des participants ont voulu arrêter de boire. Les résultats de l'étude ont montré que le taux d'abstinence d'alcool et de tabac par jour était plus élevé chez les participants traités au baclofène que chez ceux traités au placebo (42).

ECR utilisant des doses de baclofène > 100 mg / jour

[...]

Un seul ECR utilisant des doses de baclofène allant jusqu'à 270 mg / jour a été publié [45]; Tableau 1]. Les résultats d'un deuxième ECR (utilisant jusqu'à 300 mg / jour) ont été présentés lors de réunions scientifiques mais n'ont pas encore été publiés dans leur intégralité (66). Contrairement aux deux autres ECR similaires présentés ci-dessus (43, 44), cette étude a révélé que le baclofène

increased the percentage of abstinent patients and cumulative abstinence duration compared to placebo [(45); see Table 1].

In this RCT (45), patients allocated to baclofen received a mean dose of 180 mg/day (in three daily administrations) (compared to 153.5 and 93.6 mg/day in the other 2 RCTs), and 36% of these patients achieved the maximum dose (vs. 66 and 16% in the other two RCTs with doses >100 mg/day). This RCT was conducted at a single outpatient unit and recruited 56 AUD participants with high baseline levels of alcohol consumption (206.2 g per day, equal to about 17 drinks per drinking day with 1 drink = 12 g of alcohol vs. 12 and 8 drinks per drinking day in the other 2 RCTs with doses >100 mg/day). The 3 RCTs did not differ in other characteristics. This RCT included 17 women (30%) and participants did not suffer from current severe mental disorders. The study lasted 24 weeks, participants were abstinent for a mean of ~12 days at the beginning of the trial and received supportive therapy (Medical Management).

Meta-Analyses

[...]

On the other hand, an earlier meta-analysis (68), including only baclofen studies with 30 mg/day baclofen, reported that baclofen significantly increased the rate of abstinent patients, compared to controls, at the end of treatment. A significant effect of baclofen for the same outcome was confirmed by two other recent meta-analyses in which more RCTs were included (69, 70). One of these meta-analyses also found that baclofen significantly increased the time to lapse, compared to placebo (69). However, a subgroup-analysis found a significant positive effect only across studies using 30–60 mg/day baclofen and not in the analysis of studies using higher doses of

augmentait considérablement le pourcentage de patients abstinents et la durée d'abstinence cumulative par rapport au placebo [(45); voir tableau 1].

Dans cet ECR (45), les patients recevant du baclofène ont reçu une dose moyenne de 180 mg / jour (en trois administrations quotidiennes) (contre 153,5 et 93,6 mg / jour dans les 2 autres ECR), et 36% de ces patients sont montés jusqu'à la dose maximale (contre 66 et 16% dans les deux autres ECR avec des doses > 100 mg / jour). Cet ECR a été mené dans une seule unité de consultation externe et a recruté 56 participants ayant une consommation d'alcool de base élevée (206,2 g par jour, soit environ 17 verres par jour, avec 1 verre = 12 g d'alcool, par rapport à 12 et 8 verres par jour dans les 2 autres ECR avec des doses > 100 mg / jour). Les 3 ECR ne différaient pas dans les autres caractéristiques. Cet ECR comprenait 17 femmes (30%) et les participantes ne souffraient pas de troubles mentaux graves. L'étude a duré 24 semaines, les participants se sont abstenus en moyenne environ 12 jours au début de l'essai et ont reçu un traitement de soutien (gestion médicale).

Méta-analyses

[...]

En revanche, une méta-analyse précédente (68), comprenant uniquement des études sur le baclofène avec 30 mg / jour de baclofène, a révélé que le baclofène augmentait significativement le taux de patients abstinents à la fin du traitement par rapport aux témoins. Un effet significatif du baclofène sur le même résultat a été confirmé par deux autres méta-analyses récentes dans lesquelles plusieurs ECR ont été inclus (69, 70). Une de ces méta-analyses a également révélé que le baclofène augmentait significativement le délai de préemption par rapport au placebo (69). Cependant, une analyse de sous-groupe a révélé un effet positif significatif uniquement dans les études utilisant 30 à 60 mg de baclofène et non dans l'analyse des études utilisant des doses plus élevées de

baclofen (69). Moreover, these meta-analyses did not find significant differences between baclofen and placebo on other important outcomes, such as the rate or number of abstinent days (67-70), alcohol craving (68, 70), depression (70), or anxiety (70). In one of the meta-analyses, the role of potential influencing factors was also explored (69) and found greater baclofen vs. placebo effect sizes in patients with higher baseline drinking levels.

[...]

Possible Reasons For Inconsistent Results in Research to Date

The reasons for inter-study discrepancies are not fully understood. In general, it is well-established that clinical trials in AUD exhibit large variability because of a myriad of factors that affect outcome in AUD patients (46). In addition to the variability in doses (30-300 mg/day), studies varied in the following factors: age and gender; baseline severity of AUD and drinking levels; goal of the study (abstinence maintenance vs. reduced drinking); different cultures (with different drinking habits and genetic populations); addictive and psychiatric comorbidities; complications of AUD (such as cirrhosis or acquired brain injury); fixed or flexible dosing; individual adjustments; titration regimens; settings of the studies (inpatients, outpatients); completion of alcohol withdrawal and/or length of abstinence before treatment initiation; the intensity of concomitant psychological treatment and social support (leading to differences in the placebo effect); sample size; treatment duration; patient recruitment method; study endpoints; and prevalence of adverse events. In addition, it should be noted that in many studies only a minority of the patients received the intended or maximum allowed dose. Patients may require personalized doses, as some patients responded to 30 mg/day and

baclofen (69). De plus, ces méta-analyses n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre le baclofène et le placebo sur d'autres résultats importants, tels que le taux ou le nombre de jours d'abstinence (67 à 70), le besoin impérieux d'alcool (68, 70), la dépression (70) ou l'anxiété (70). Dans l'une des méta-analyses, le rôle des facteurs d'influence potentiels a également été exploré (69) et a révélé une plus grande taille d'effet du baclofène par rapport au placebo chez les patients présentant des niveaux de consommation d'alcool de base supérieurs.

[...]

Explications possibles de l'incohérence des résultats dans les essais

Les raisons des divergences entre les études ne sont pas entièrement comprises. En général, il est bien établi que les essais cliniques menés sur l'alcoolodépendance présentent une grande variabilité en raison d'une multitude de facteurs qui influent sur les résultats chez les patients (46). Outre la variabilité des doses (30 à 300 mg / jour), les facteurs suivants étaient étudiés: âge et sexe; gravité initiale de l'alcoolodépendance et des niveaux de consommation d'alcool; objectif de l'étude (maintien de l'abstinence ou consommation réduite d'alcool); différentes cultures (avec différentes habitudes de consommation et populations génétiques); comorbidités addictives et psychiatriques; complications de l'alcoolodépendance (telles que la cirrhose ou une lésion cérébrale acquise); dosage fixe ou flexible; ajustements individuels; régimes de titrage; cadre des études (patients hospitalisés, patients ambulatoires); fin du sevrage alcoolique et / ou durée d'abstinence avant le début du traitement; intensité du traitement psychologique concomitant et du soutien social (entraînant des différences dans l'effet placebo); taille de l'échantillon; durée du traitement; méthode de recrutement des patients; étude des points finaux; et prévalence des effets indésirables. En outre, il convient de noter que dans de nombreuses études, seule une minorité de patients a reçu la dose maximale autorisée ou prévue. Les patients peuvent avoir besoin de doses personnalisées, car certains patients ont répondu à 30 mg / jour et

achieved abstinence, while others required daily doses up to 300 mg/day. It has been observed that baclofen has a linear elimination in AUD patients, without saturation of baclofen clearance, over the range of doses usually administered to treat AUD [from 30 to 240 mg per day; 81, 82]. However, wide inter-individual variability of baclofen pharmacokinetics has been observed with highly different blood concentrations achieved by patients after the administration of the same dose (81). This may account for the differences in treatment response, where some patients, but not others, benefit from baclofen treatment. This pharmacokinetic variability may also be responsible for the wide range of doses required by different patients to achieve the desired effect. Furthermore, inter-study discrepancies may also be caused by differences in GABA-B receptor sensitivity (83).

Another issue requiring further investigation is the potential for a differential response by gender to baclofen treatment in terms of side-effects, safety, and tolerability. Among the RCTs published to date (see Table 1), one study did not report the gender of patients (38) and the others recruited a total of 302 female patients (25.3% of the entire sample) and 893 male patients (74.7%) (33–37, 39–45). Unfortunately, the individual RCTs did not provide data analyzed by gender and none of the meta-analyses (to date) have evaluated this aspect (67–70). The lack of gender analysis has been already described for the other medications approved for the treatment of AUD (84). Interestingly, an observational open-label, non-controlled study suggests that women may require significantly lower daily doses of baclofen than men (52). These preliminary findings suggest that the male to female ratio of patients in clinical trials may be an important factor in the overall efficacy, safety, and tolerability of baclofen in AUD patients, and requires further research.

abstinence, tandis que d'autres ont nécessité des doses quotidiennes allant jusqu'à 300 mg / jour. Il a été observé que le baclofène avait une élimination linéaire chez les patients, sans saturation de la clairance du baclofène, dans la gamme de doses habituellement administrée pour traiter l'alcoolodépendance [30 à 240 mg par jour; 81, 82]. Cependant, une large variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du baclofène a été observée avec des concentrations sanguines extrêmement différentes atteintes par les patients après l'administration de la même dose (81). Cela peut expliquer les différences de réponse au traitement, certains patients, mais pas d'autres, tirant profit du traitement au baclofène. Cette variabilité pharmacocinétique peut également être responsable de la large gamme de doses requises par différents patients pour obtenir l'effet souhaité. De plus, des différences entre les études peuvent également être causées par des différences de sensibilité des récepteurs GABA-B (83).

Un autre problème nécessitant une étude plus approfondie est la possibilité d'une réponse différenciée selon le sexe au traitement au baclofène en termes d'effets secondaires, de sécurité et de tolérance. Parmi les ECR publiés à ce jour (voir Tableau 1), une étude n'a pas indiqué le sexe des patients (38) et les autres ont recruté 302 patientes au total (25,3% de l'ensemble de l'échantillon) et 893 patients de sexe masculin (74,7%). (33–37, 39–45). Malheureusement, les différents ECR n'ont pas fourni de données analysées par sexe et aucune des méta-analyses (à ce jour) n'a évalué cet aspect (67–70). L'absence d'analyse comparative entre les sexes a déjà été décrite pour les autres médicaments approuvés pour le traitement de l'alcoolodépendance (84). Fait intéressant, une étude observationnelle ouverte et non contrôlée suggère que les femmes pourraient avoir besoin de doses quotidiennes de baclofène considérablement plus faibles que les hommes (52). Ces résultats préliminaires suggèrent que le ratio hommes / femmes dans les essais cliniques pourrait être un facteur important pour l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité globales du baclofène chez les patients alcoolodépendants, et nécessite des recherches supplémentaires.

[...]

Benefits And Challenges Of The Two Different Approaches Used To Administer Baclofen: Fixed Dose vs. Flexible Dose

In clinical practice, baclofen is usually prescribed using either "fixed" or "flexible" doses. There are contrasting opinions on these two approaches. Therefore, both the *benefits* and *challenges* of "fixed doses" and "flexible doses" approaches of baclofen administration to treat AUD are described.

Fixed Dose

Most of the RCTs started baclofen treatment with a daily dose of 5 mg, three times a day, gradually increased by 5–10 mg, every 3 days, up to a fixed dose of 30–80 mg/day. In response to side effects, baclofen administration was suspended or reduced. Because of its short half-life [2–6 h; 93], baclofen was administered in two, three, or four daily administrations.

[...]

Challenges

Fixed maintenance doses are standard in RCTs and available evidence is driven by RCTs. However, fixed doses are rarely used in clinical practice (94). The optimal dose of baclofen varies substantially between patients, and treatment may be personalized through a slow

[...]

Avantages et défis des deux approches différentes utilisées pour administrer le baclofène: dose fixe ocontre dose flexible

En pratique clinique, le baclofène est généralement prescrit soit en doses « fixes » soit en doses « flexibles ». Il existe des opinions divergentes sur ces deux approches. Par conséquent, les avantages et les inconvénients des approches « à doses fixes » et « doses flexibles » d'administration de baclofène pour traiter l'alcoololo-dépendance sont décrits.

Dose fixe

La plupart des ECR ont commencé le traitement au baclofène avec une dose quotidienne de 5 mg, trois fois par jour, augmentée progressivement de 5 à 10 mg, tous les 3 jours, jusqu'à une dose fixe de 30 à 80 mg / jour. En réponse aux effets secondaires, l'administration de baclofène a été suspendue ou réduite. En raison de sa courte demi-vie [2–6 h; 93], le baclofène a été administré en deux, trois ou quatre administrations quotidiennes.

[...]

Défis

Les doses d'entretien fixes constituent le standard dans les ECR et les preuves sont données par les ECR. Cependant, les doses fixes sont rarement utilisées en pratique clinique (94). La dose optimale de baclofène varie considérablement d'un patient à l'autre et le traitement peut être personnalisé au moyen d'une lente

increase of the dose. In addition, some patients may require a different distribution of daily administrations (e.g., late afternoon and early evening, instead of night time).

Flexible Dose

This approach consists of progressively increasing the dose according to the balance of beneficial and unwanted effects. The dose required may vary widely from 30 mg/day up to more than 300 mg/day (some uncontrolled studies reported doses up to 560 mg/day), with baclofen prescribers using different titration regimens to increase the dose.

A common titration procedure is to increase the total daily dose of baclofen by one tablet of 10 mg every 3 days, or increasing each of the three daily doses by 5 mg every 3–7 days, until the treatment goal is reached. In case of significant side effects (e.g., severe sedation, dizziness, and/or confusion), the clinical advice is to stop increasing the dose or slow down the rate of increase: for example, 5 mg (half-tablet) rather than 10 mg increase every 3 days, 10 mg increase only every 4–7 days, or even less frequent dose increases.

Benefits

Some prescribers, in particular, those in France, claim that this titration method allows some patients to achieve a state of “indifference” toward alcohol, as initially described by Olivier Ameisen (47).

[...]

augmentation de la dose. En outre, certains patients peuvent nécessiter une distribution différente des administrations quotidiennes (par exemple, en fin d'après-midi et en début de soirée, au lieu de la nuit).

Dose flexible

Cette approche consiste à augmenter progressivement la dose en fonction de la balance des effets bénéfiques et des effets indésirables. La dose requise peut varier considérablement, allant de 30 mg / jour à plus de 300 mg / jour (certaines études non contrôlées ont rapporté des doses allant jusqu'à 560 mg / jour), les prescripteurs de baclofène utilisant différents régimes de titration pour augmenter la dose.

Une procédure de titration courante consiste à augmenter la dose quotidienne totale de baclofène d'un comprimé de 10 mg tous les 3 jours ou de chacune des trois doses quotidiennes de 5 mg tous les 3 à 7 jours, jusqu'à ce que l'objectif du traitement soit atteint. En cas d'effets indésirables importants (sédation grave, étourdissements et / ou confusion), il est conseillé de cesser d'augmenter la dose ou de ralentir le taux d'augmentation: par exemple, 5 mg (demi-comprimé) au lieu d'une augmentation de 10 mg tous les 3 jours, augmentation de 10 mg uniquement tous les 4 à 7 jours, voire augmentation plus faible de la dose.

Avantages

Certains prescripteurs, en particulier ceux de France, affirment que cette méthode de tirage permet à certains patients d'atteindre un « état d'indifférence » vis-à-vis de l'alcool, tel que décrit initialement par Olivier Ameisen (47).

[...]

Baclofen (Off-label) Use For The Treatment Of Moderate To Severe AUD

General Considerations

As there is still debate about the efficacy of baclofen and how best to prescribe it, baclofen has been suggested to be prescribed only when approved pharmacological treatments have failed (2). However, in some countries, experienced prescribers may use it as a first line treatment in selected patients, such as those with liver disease, for whom other drugs may be contraindicated (97).

Treatment Initiation

Baclofen treatment should always be initiated under careful medical oversight, by a prescriber with knowledge and training in this area. Evaluation of renal function is recommended before starting baclofen administration since renal insufficiency can be a cause of rapid accumulation of circulating baclofen, and may cause acute adverse events, particularly mental confusion (98).

Patient Information

Patients should be clearly informed about the off-label use, potential benefits, side effects, and safety issues of this treatment, and the treatment plan, including who to contact in case of concerns. They should also receive comprehensive written information about baclofen treatment, including clear dosage regimens and a side effect profile. Documented, informed consent should be obtained from all patients. Patients with AUD may have mild cognitive deficits, potentially making it difficult for them to follow instructions. In these cases, when

Baclofène (hors indication officielle) utilisé pour le traitement d'une alcoolo-dépendance modérée à sévère

Considérations générales

Étant donné que l'efficacité du baclofène et la meilleure façon de le prescrire font encore débat, il a été suggéré de prescrire le baclofène uniquement lorsque les traitements pharmacologiques approuvés ont échoué (2). Cependant, dans certains pays, les prescripteurs expérimentés peuvent l'utiliser comme traitement de première intention chez certains patients, tels que ceux atteints d'une maladie du foie, pour lesquels d'autres médicaments peuvent être contre-indiqués (97).

Initiation du traitement

Le traitement au baclofène doit toujours être initié sous surveillance médicale attentive, par un prescripteur ayant des connaissances et une formation dans ce domaine. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de commencer l'administration de baclofène, car une insuffisance rénale peut être une cause d'accumulation rapide de baclofène en circulation et peut provoquer des effets indésirables aigus, en particulier une confusion mentale (98).

Information du patient

Les patients doivent être clairement informés de l'utilisation hors indication officielle, des avantages potentiels, des effets indésirables et des problèmes de sécurité liés à ce traitement, ainsi que du plan de traitement, y compris des personnes à contacter en cas de problème. Ils doivent également recevoir des informations écrites complètes sur le traitement au baclofène, notamment des schémas posologiques clairs et un profil des effets secondaires. Un consentement éclairé et documenté doit être obtenu de tous les patients. Les patients avec alcoolo-dépendance peuvent présenter de légers déficits cognitifs, ce qui les empêche éventuellement de suivre les instructions. Dans ces cas, quand

possible and with patient consent, it may be helpful if somebody close to the patient (spouse, relative, friend, or care worker) participates in the monitoring of the treatment.

Goals of Treatment

Goals of treatment should be discussed and agreed with the patient. The patient needs to be aware that the effective dose to achieve his/her treatment goals may vary considerably. Patients should be informed that reaching the effective dose may be challenging, and that when doses are increased, baclofen may induce adverse effects, some of them potentially severe.

Prior Detoxification or Initiation While Still Drinking

All the RCTs conducted to investigate baclofen efficacy recruited AUD patients who were active drinkers, and had stopped drinking prior to the start of the trial from 24 h (33) to 21 days (43, 45), with a mean of 12 days. In one RCT, most participants were treated as inpatients for the first 4–6 weeks (43). Whether alcohol detoxification is necessary prior to initiation of baclofen in clinical practice remains an open question. It is well-known that alcohol and baclofen have some side effects in common, and that the sedative effects of both drugs may potentiate each other (99). Accordingly, patients should be informed of the higher risk of sedation and overdose when taking baclofen while (still) drinking alcohol or using benzodiazepines (100).

cela est possible et avec le consentement du patient, il peut être utile que des proches du patient (conjoint, parent, ami ou soignant) participent au suivi du traitement.

Objectifs de traitement

Les objectifs du traitement doivent être discutés et convenus avec le patient. Le patient doit être conscient du fait que la dose efficace pour atteindre les objectifs de son traitement peut varier considérablement. Les patients doivent être informés que l'atteinte de la dose efficace peut être difficile et que, lorsque les doses sont augmentées, le baclofène peut induire des effets indésirables, dont certains peuvent être graves.

Désintoxication antérieure ou initiation en buvant encore

Tous les ECR menés pour étudier l'efficacité du baclofène ont recruté des patients alcoolo-dépendants qui étaient des buveurs actifs et qui avaient cessé de boire avant le début de l'essai de 24 h (33) à 21 jours (43, 45), avec une moyenne de 12 jours. Dans un ECR, la plupart des participants ont été traités en tant que patients hospitalisés pendant les 4 à 6 premières semaines (43). La question de savoir si la désintoxication par l'alcool est nécessaire avant l'introduction du baclofène en pratique clinique reste une question ouverte. Il est bien connu que l'alcool et le baclofène ont des effets secondaires communs et que les effets sédatifs des deux médicaments peuvent se potentialiser mutuellement (99). Par conséquent, les patients doivent être informés du risque plus élevé de sédation et de surdosage lorsqu'ils prennent du baclofène tout en buvant (toujours) de l'alcool ou en utilisant des benzodiazépines (100).

Safety Considerations and Specific Cautions

Some physicians choose to limit the dose in view of safety concerns around higher doses of baclofen. Other physicians increase the dose as high as needed, aiming for abstinence or low-risk drinking levels for active drinkers, or maintenance of abstinence for those who have already achieved it. These different options should be discussed with the patient. During the first visit, patients need to be informed that there are broadly two types of side effects: frequently occurring non-severe ones that are mainly benign and typically disappear spontaneously (or with dose reduction), and sporadically occurring dangerous side effects. The potentially dangerous side effects are seizures, respiratory depression with sleep apnea and potentially coma (in case of intoxication), severe mood disorders (mania or depression, with the risk of suicide), and mental confusion/delirium.

Driving a car, operating heavy machinery, working on scaffolding (for building workers), or using potentially dangerous tools (e.g., power tools), should be discouraged during the first weeks of treatment until patients learn how sedation affects them, and the treatment dose is stable. It is prudent to start and increase baclofen treatment on a non-working day, so the patient can assess the degree of sedative effect.

Patients should be advised to avoid drinking when they are taking baclofen, because of the risk of excessive sedation induced by the combination of the two substances (99). Patients should also be advised of the risk of overdose, if they take doses of baclofen higher than those prescribed (100). Finally, patients should be informed that baclofen treatment should be started and ended slowly, to reduce the risk of adverse events and withdrawal symptoms. Baclofen withdrawal syndrome might be associated with confusion, agitation, seizures, and delirium, and may be confused with AWS (101).

Considérations de sécurité et précautions spécifiques

Certains médecins choisissent de limiter la dose en raison de problèmes de sécurité liés à des doses plus élevées de baclofène. D'autres médecins augmentent la dose autant que nécessaire, en visant l'abstinence ou un niveau de consommation à faible risque pour les buveurs actifs, ou le maintien de l'abstinence pour ceux qui l'ont déjà atteinte. Ces différentes options doivent être discutées avec le patient. Lors de la première visite, les patients doivent être informés de l'existence de deux types d'effets indésirables: les effets non sévères fréquents, principalement bénins et disparaissant généralement spontanément (ou avec réduction de la dose), et les effets indésirables dangereux sporadiques. Les effets secondaires potentiellement dangereux sont les suivants: convulsions, dépression respiratoire avec apnée du sommeil et potentiellement coma (en cas d'intoxication), troubles graves de l'humeur (manie ou dépression, avec risque de suicide) et confusion mentale / délire.

Conduire une voiture, faire fonctionner des machines lourdes, travailler sur des échafaudages (pour les ouvriers du bâtiment) ou utiliser des outils potentiellement dangereux (outils électriques, par exemple), devraient être déconseillés pendant les premières semaines de traitement jusqu'à ce que les patients sachent comment la sédation les affecte et jusqu'à ce que la dose de traitement soit stable. Il est prudent de commencer et d'augmenter le traitement par le baclofène un jour de congé, afin que le patient puisse évaluer le degré de l'effet sédatif.

Il faut conseiller aux patients d'éviter de boire lorsqu'ils prennent du baclofène, en raison du risque de sédation excessive induit par la combinaison des deux substances (99). Les patients doivent également être informés du risque de surdose s'ils prennent des doses de baclofène supérieures à celles prescrites (100). Enfin, les patients doivent être informés que le traitement par baclofène doit être démarré et arrêté lentement, afin de réduire le risque d'effets indésirables et de symptômes de sevrage. Le syndrome de sevrage au baclofène peut être associé à une confusion, une agitation, des convulsions et un délire, et peut être confondu avec AWS (101).

Patients at Risk For Baclofen Overdose

Accidental and intentional baclofen overdose presents a particular challenge and may be fatal or lead to coma and seizures requiring prolonged intensive care treatment (96, 102, 103). It is noteworthy that calls to the National Poisons Centre of France have escalated during the past decade, i.e., the period when minimally supervised baclofen use for AUD increased (99, 100, 104). For instance, a retrospective study conducted in France found a progressive increase of baclofen overdoses among AUD patients between 2008 and 2013 (104). These cases comprised of 220 suicide attempts and 74 cases of unintentional intoxication, even if, in most of the cases, the suicide attempts were not directly attributable to baclofen itself. Therefore, patients at risk of overdose—including those with history of self-harm, over-dose, current suicidal ideation, or repeated and recent suicidal attempts—should not be prescribed baclofen. This risk can particularly pertain to patients with severe personality disorders, for example with borderline personality disorders, who are more likely to use baclofen for self-poisoning (97). However, it is not possible to exclude the role of alcohol consumption in some cases of baclofen overdose.

In some settings, controlled dispensing may be available, and while no such trials have been reported, this may allow for safer use of baclofen in a vulnerable patient population. Controlled dispensing may involve attending a pharmacy daily, or perhaps twice weekly, thus limiting patient access to medication for 1–3 days. A competent family member or other care-giver may undertake a similar role. Patients prescribed sedative medications (e.g., benzodiazepines, z-drugs, and antipsychotics) should be informed about the risk of excessive sedation, and respiratory depression in case of overdose, if baclofen is added to their therapy.

Patients à risque de surdosage en baclofène

Le surdosage accidentel ou intentionnel au baclofène présente un défi particulier et peut être fatal ou conduire au coma et à des convulsions nécessitant un traitement de longue durée aux soins intensifs (96, 102, 103). Il est à noter que les appels au Centre national des poisons de France se sont multipliés au cours de la dernière décennie, c'est-à-dire lorsque l'utilisation sous surveillance minimale de baclofène pour l'alcoolodépendance a augmenté (99, 100, 104). Par exemple, une étude rétrospective menée en France a révélé une augmentation progressive des surdoses de baclofène chez les patients traités avec l'alcoolodépendance entre 2008 et 2013 (104). Ces cas comprenaient 220 tentatives de suicide et 74 cas d'intoxication non intentionnelle, même si, dans la plupart des cas, les tentatives de suicide n'étaient pas directement imputables au baclofène lui-même. Par conséquent, le baclofène ne doit pas être prescrit aux patients à risque de surdose, y compris ceux qui ont des antécédents d'automutilation, de surdose, d'idéation suicidaire actuelle ou de tentatives de suicide répétées et récentes. Ce risque peut particulièrement concerner les patients souffrant de troubles graves de la personnalité, par exemple de troubles de la personnalité limites, qui sont plus susceptibles d'utiliser le baclofène pour s'empoisonner par eux-mêmes (97). Cependant, il est impossible d'exclure le rôle de la consommation d'alcool dans certains cas de surdosage de baclofène.

Dans certains contextes, une distribution contrôlée peut être disponible et, bien qu'aucun essai de ce type n'ait été rapporté, cela peut permettre une utilisation plus sûre du baclofène chez une population de patients vulnérables. La délivrance contrôlée peut impliquer de se rendre dans une pharmacie tous les jours, voire deux fois par semaine, limitant ainsi l'accès des patients aux médicaments pendant un à trois jours. Un membre compétent de la famille ou un autre fournisseur de soins peut jouer un rôle similaire. Les patients auxquels sont prescrits des sédatifs (benzodiazépines et apparentés, antipsychotiques, par exemple) doivent être informés du risque de sédation excessive et de dépression respiratoire en cas de surdosage, si du baclofène est ajouté à leur traitement.

Impairment of Renal Function

As noted previously, ~80% of baclofen is renally excreted, and thus baclofen may induce confusion, delirium, and other adverse effects in patients with renal failure (105, 106). Therefore, it is advisable to evaluate kidney function, checking for previous renal disease or current renal insufficiency, and requiring a renal function test.

Use in Patients With Comorbid Conditions

Comorbid Psychiatric Conditions

The role of psychiatric comorbidity in explaining different responses to baclofen treatment, in terms of alcohol drinking outcomes, is still unclear (107, 108). However, as AUD patients often suffer from other mental disorders, potential baclofen effects on psychiatric comorbidity should be considered.

Bipolar Affective Disorder

About one third of patients with bipolar disorder have a comorbid AUD (109). Baclofen may elevate the patient's mood, inducing manic episodes (110). This mood elevation can also occur in patients with no known history of bipolar disorder, so a careful personal and familial history should be taken prior to starting baclofen treatment. Baclofen treatment of patients with known bipolar disorder require co-management with a psychiatrist. All patients should be warned about the risk of mood changes and told to discuss them with their treating doctor.

Altération de la fonction rénale

Comme indiqué précédemment, environ 80% du baclofène est excrété par les reins, ce qui peut induire la confusion, le délire et d'autres effets indésirables chez les patients insuffisants rénaux (105, 106). Par conséquent, il est conseillé d'évaluer la fonction rénale, de rechercher une maladie rénale antérieure ou une insuffisance rénale actuelle et d'exiger un examen de la fonction rénale.

Utilisation chez les patients présentant des comorbidités

Conditions psychiatriques comorbides

Le rôle de la comorbidité psychiatrique dans l'explication de différentes réponses au traitement par le baclofène, en termes de résultats de consommation d'alcool, n'est toujours pas clair (107, 108). Cependant, comme les patients alcoolo-dépendants souffrent souvent d'autres troubles mentaux, il convient de prendre en compte les effets potentiels du baclofène sur la comorbidité psychiatrique.

Trouble affectif bipolaire

Environ un tiers des patients atteints de trouble bipolaire ont une alcoolo-dépendance concomitante (109). Le baclofène peut élever l'humeur du patient, provoquant des épisodes maniaques (110). Cette élévation de l'humeur peut également se produire chez des patients sans antécédents connus de trouble bipolaire. Par conséquent, des antécédents personnels et familiaux minutieux doivent être recherchés avant le début du traitement par le baclofène. Le traitement au baclofène des patients présentant un trouble bipolaire connu nécessite une co-gestion avec un psychiatre. Tous les patients doivent être avertis du risque de changement d'humeur et avoir la possibilité d'en discuter avec leur médecin traitant.

Anxiety

There is some suggestion that baclofen treatment may be effective in reducing comorbid anxiety symptoms in AUD patients (33, 34, 71). In one RCT, baclofen was more effective than placebo only in AUD patients with a comorbid anxiety disorder (40). However, the results of a recent meta-analysis did not support the hypothesis that baclofen treatment will also reduce anxiety symptoms (70).

Use of Baclofen in Patients Affected by Other Substance Use Disorders

Baclofen has also been used for the treatment of other substance use disorders (111). A few RCTs investigated its efficacy in the treatment of opioid withdrawal (112, 113), cocaine use disorder (114, 115), opioid use disorder (116), nicotine use disorder (42, 117), and methamphetamine use disorder (118). Some of these RCTs found positive results in favor of baclofen among patients with an opiate withdrawal syndrome (112, 113), and nicotine use disorders (42, 117). Notably, one of these studies found that 80 mg/day baclofen increased the rate of abstinent days from co-use of alcohol and tobacco in AUD and heavy-smoking individuals (42). However, other RCTs found no difference between baclofen and placebo in patients affected by cocaine use disorder (114), opioid use disorder (116), or methamphetamine use disorder (118). These inconsistent findings do not allow us to draw conclusions on baclofen efficacy in the treatment of substances use disorders other than alcohol. However, baclofen may be suggested for patients affected by AUD and comorbidity with other substance use disorders for which no approved drugs are available (111).

Anxiété

Des indices suggèrent que le traitement au baclofène pourrait être efficace pour réduire les symptômes d'anxiété comorbides chez les patients alcoolodépendants (33, 34, 71). Dans un ECR, le baclofène était plus efficace que le placebo uniquement chez les patients alcoolodépendants présentant un trouble d'anxiété comorbide (40). Cependant, les résultats d'une méta-analyse récente n'ont pas confirmé l'hypothèse selon laquelle le traitement au baclofène réduirait également les symptômes d'anxiété (70).

Utilisation de baclofène chez des patients atteints d'autres troubles liés à l'utilisation de substances

Le baclofène a également été utilisé pour le traitement d'autres troubles liés à l'utilisation de substances (111). Quelques ECR ont étudié son efficacité dans le traitement du sevrage d'opioïdes (112, 113), du trouble de l'usage de la cocaïne (114, 115), du trouble de l'usage des opioïdes (116), du trouble de l'usage de la nicotine (42, 117) et du trouble de l'usage de la méthamphétamine (118). Certains de ces ECR ont montré des résultats positifs en faveur du baclofène chez les patients présentant un syndrome de sevrage aux opiacés (112, 113) et des troubles de l'utilisation de la nicotine (42, 117). L'une de ces études a notamment montré que 80 mg / jour de baclofène augmentaient le nombre de jours d'abstinence de consommation d'alcool et de tabac chez les alcoolodépendants et les gros fumeurs (42). Cependant, d'autres ECR n'ont révélé aucune différence entre le baclofène et le placebo chez les patients atteints d'un trouble de l'usage de la cocaïne (114), d'un trouble de l'utilisation d'opioïdes (116) ou d'un trouble de l'usage de la méthamphétamine (118). Ces résultats contradictoires ne nous permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de troubles liés à l'utilisation de substances autres que l'alcool. Cependant, le baclofène peut être suggéré chez les patients atteints d'alcoolodépendance et de comorbidité avec d'autres troubles liés à l'utilisation de substances pour lesquels aucun médicament approuvé n'est disponible (111).

Conditions de comorbidités physiques

Maladie du foie

L'efficacité et la sécurité du baclofène pour faciliter le maintien de l'abstinence d'alcool et la prévention des rechutes chez les patients alcoolodépendants atteints de cirrhose du foie (compiquée ou non avec ascites) ont été rapportées pour la première fois dans un ECR par Addolorato *et al.* (35), dans lequel une dose de 30 mg / jour a été utilisée (119). Ces résultats positifs ont ensuite été étayés par des études rétrospectives (51, 55, 64, 65) et par un ECR récent (41), tandis qu'un autre ECR chez des patients alcoolodépendants présentant une insuffisance hépatique n'a pas signalé de différences entre le baclofène et le placebo (36), comme détaillé ci-dessus. Le traitement au baclofène doit être évité chez les patients atteints de cirrhose du foie compliquée d'encéphalopathie (120) ou administré à des doses plus faibles (par exemple, 15 mg / jour) chez les patients présentant un syndrome hépatorenal (121). Cependant, les patients atteints de ces troubles graves nécessitent rarement un traitement pharmacologique pour réduire ou arrêter la consommation d'alcool en raison de leur état clinique déjà grave.

Épilepsie

Le baclofène abaisse le seuil de convulsions et peut précipiter les convulsions chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie. Il est donc essentiel d'évaluer la vulnérabilité possible aux crises. L'épilepsie est une contre-indication à l'utilisation du baclofène dans certains pays. Le traitement au baclofène chez les personnes atteintes d'épilepsie nécessite une co-gestion avec un neurologue.

Maladies cardiovasculaires et respiratoires

Le baclofène a des effets peu fréquents mais bien établis sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, notamment en cas de surdosage (104). Il peut légèrement diminuer la pression artérielle et le rythme cardiaque, ou causer

Comorbid Physical Conditions

Liver Disease

The efficacy and safety of baclofen to facilitate maintenance of alcohol abstinence and prevention of relapse in AUD patients affected by liver cirrhosis (complicated or not with ascites) was first reported in an RCT by Addolorato *et al.* (35), in which a dose of 30 mg/day was utilized (119). These positive findings were then supported by retrospective studies (51, 55, 64, 65) and by one recent RCT (41), while another RCT in AUD patients with liver impairment did not report differences between baclofen and placebo (36), as detailed above. Baclofen treatment should be avoided in patients with liver cirrhosis complicated by encephalopathy (120) or administered at lower doses (e.g., 15 mg/day) among patients with hepatorenal syndrome (121). However, patients with these severe disorders rarely require pharmacological treatment to reduce or stop alcohol consumption given their already serious clinical condition.

Epilepsy

Baclofen lowers the seizure threshold and may precipitate seizures in people with a history of epilepsy. Therefore, it is essential to evaluate possible vulnerability to seizures. Epilepsy is a contraindication for the use of baclofen in some countries. Baclofen treatment in people with current epilepsy requires co-management with a neurologist.

Cardiovascular and Respiratory Diseases

Baclofen has infrequent, but well-established, effects on the cardiovascular and respiratory system, especially in overdose (104). It can slightly decrease blood pressure and heart rate, or cause

hypertension, arrhythmia, and palpitations related to autonomic nervous system dysfunctions that are more likely linked with higher doses of baclofen (122). It can also potentiate the effect of antihypertensive drugs. Regarding the respiratory system, it can cause dyspnea and respiratory depression, and, most importantly, worsen obstructive sleep apnea (123). Baclofen has no substantial impact on cardiovascular and respiratory systems in healthy people, but physicians must be cautious in prescribing baclofen to patients with breathing and cardiovascular problems.

Parkinson's Disease

Baclofen can worsen the side effects of levodopa, possibly causing hallucinations, delusions, and confusion (124). However, a recent study found promising results using a combination of baclofen and acamprostate in a preclinical model of Parkinson's disease (125).

Urinary Incontinence

Urinary incontinence may be worsened by baclofen. Possible urinary incontinence should be investigated. Patients with this disorder may receive baclofen treatment, but the dose should be increased slowly.

Other Physical Disorders

Some studies reported that baclofen treatment was associated with sleep disturbance among AUD patients (44, 63). These findings are supported by preclinical evidence showing that baclofen may alter normal sleep patterns in animal models (126, 127). As AUD patients often suffer from disturbed sleep [particularly during AWS; APA (3)], it is possible that baclofen treatment may increase the risk and/or severity of sleep disorders among AUD patients. On the other hand,

une hypertension, une arythmie et des palpitations liées aux dysfonctionnements du système nerveux autonome, plus probablement à des doses plus élevées de baclofène (122). Il peut également potentialiser l'effet des antihypertenseurs. En ce qui concerne le système respiratoire, il peut provoquer une dyspnée et une dépression respiratoire et, surtout, aggraver l'apnée obstructive du sommeil (123). Le baclofène n'a pas d'impact majeur sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez les personnes en bonne santé, mais les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent le baclofène aux patients souffrant de problèmes respiratoires et cardiovasculaires.

Maladie de Parkinson

Le baclofène peut aggraver les effets secondaires de la lévodopa, entraînant éventuellement des hallucinations, des délires et de une confusion (124). Cependant, une étude récente a révélé des résultats prometteurs utilisant une combinaison de baclofène et d'acamprostate dans un modèle préclinique de la maladie de Parkinson (125).

Incontinence urinaire

L'incontinence urinaire peut être aggravée par le baclofène. Une éventuelle incontinence urinaire doit être étudiée. Les patients atteints de ce trouble peuvent recevoir un traitement au baclofène, mais la dose doit être augmentée lentement.

Autres troubles physiques

Certaines études ont montré que le traitement au baclofène était associé à des troubles du sommeil chez les patients alcoolodépendants (44, 63). Ces résultats sont corroborés par des preuves précliniques montrant que le baclofène peut modifier les habitudes de sommeil normales chez les modèles animaux (126, 127). Comme les patients alcoolodépendants souffrent souvent de troubles du sommeil [en particulier pendant l'AWS; APA (3)], il est possible que le traitement au baclofène augmente le risque et / ou la gravité des troubles du sommeil chez les patients en alcoolodépendance.

baclofen treatment has also been found to improve sleep among AUD patients, by helping them to achieve and maintain abstinence, or reducing alcohol consumption to low risk levels (128, 129).

Sporadic cases of sexual dysfunction have been reported among patients using baclofen to treat spasticity (130) and AUD (52, 63). As excessive alcohol consumption is a known cause of sexual dysfunction, baclofen treatment may worsen these disorders among AUD patients already suffering from sexual dysfunction. However, as with sleep disorders, it is possible that baclofen treatment, by helping AUD patients to achieve and maintain abstinence from alcohol or reducing alcohol consumption to low risk levels, may improve sexual function.

Special Populations

Adolescence

No RCT has been conducted to investigate the effectiveness and safety of baclofen in adolescent patients with AUD. However, baclofen has been used in adolescents with severe spinal spasticity (17).

Pregnancy

Pregnant women with AUD raise genuine ethical dilemmas because of the potential risks to the fetus of using medications during pregnancy. As reliable studies are lacking, drug information agencies advise against the use of baclofen during pregnancy.

D'autre part, on a également constaté que le traitement au baclofène améliore le sommeil des patients atteints d'alcoolodépendance en les aidant à atteindre et à maintenir leur abstinence ou en réduisant leur consommation d'alcool à des niveaux de risque faibles (128, 129).

Des cas sporadiques de dysfonctionnement sexuel ont été rapportés chez des patients utilisant le baclofène pour traiter la spasticité (130) et l'alcoolodépendance (52, 63). La consommation excessive d'alcool étant une cause connue de dysfonctionnement sexuel, le traitement au baclofène peut aggraver ces troubles chez les patients alcoolodépendants déjà atteints d'un dysfonctionnement sexuel. Cependant, comme pour les troubles du sommeil, il est possible que le traitement au baclofène, en aidant les patients alcoolodépendants à atteindre et à maintenir l'abstinence d'alcool ou en réduisant la consommation d'alcool à un niveau de risque faible, puisse améliorer la fonction sexuelle.

Populations spécifiques

Adolescence

Aucun ECR n'a été mené pour étudier l'efficacité et l'innocuité du baclofène chez des patients adolescents atteints d'alcoolodépendance. Cependant, le baclofène a été utilisé chez des adolescents présentant une spasticité spinale sévère (17).

Grossesse

Les femmes enceintes atteintes d'alcoolodépendance soulèvent de véritables dilemmes éthiques en raison des risques potentiels pour le fœtus de prendre des médicaments pendant la grossesse. En l'absence d'études fiables, les agences d'information sur les médicaments déconseillent l'utilisation du baclofène pendant la grossesse.

Patients âgés et fragiles

Le baclofène peut provoquer fatigue, sédation et somnolence, qui s'accompagnent souvent de problèmes de mobilité et d'équilibre diminués, en particulier chez les personnes âgées souffrant déjà de ces difficultés avant de commencer un traitement au baclofène. Les patients doivent être conscients que ces effets sont généralement tolérables, mais qu'ils peuvent aussi être intenses, avec un risque de chute et d'endormissement brusques.

Conclusions

Malgré les controverses concernant l'efficacité et la justification de l'utilisation « hors indication officielle » du traitement par le baclofène chez les patients atteints d'alcoolodépendance, il existe un consensus selon lequel le baclofène est un médicament prometteur pour traiter l'alcoolodépendance modéré à grave (2). Le baclofène joue un rôle important dans le traitement clinique des patients alcoolodépendants dans certains pays européens et en Australie, en particulier chez les patients qui ne répondent pas aux médicaments enregistrés disponibles et / ou chez les patients alcoolodépendants présentant une maladie hépatique importante. Cependant, dans d'autres pays (aux États-Unis, par exemple), le baclofène est très peu utilisé pour le traitement en alcoolodépendance (131). Comme pour les autres médicaments permettant de traiter l'alcoolodépendance, il n'existe aucune preuve claire de la durée idéale du traitement. Le baclofène peut être suggéré pour aider les patients présentant une alcoolodépendance à maintenir l'abstinence, s'ils l'ont déjà atteinte, ou à atteindre l'abstinence s'ils boivent toujours activement. Cependant, les patients doivent être informés du risque potentiellement élevé de sédation en raison de la combinaison de deux médicaments sédatifs (à savoir l'alcool et le baclofène). Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité potentielles du baclofène **dans différents groupes spécifiques de patients alcoolodépendants (par exemple chez les femmes, les adolescents, les personnes âgées et pendant la grossesse)**, la durée idéale du traitement, ainsi que pour clarifier les risques liés à l'association l'alcool et le baclofène.

Elderly and Frail Patients

Baclofen can cause fatigue, sedation, and somnolence, which are often accompanied by decreased mobility and balance problems, especially in older people already suffering from these difficulties before starting baclofen treatment. Patients must be aware that these effects are usually tolerable, but that they may also be intense, with a risk of falls and falling asleep abruptly.

Conclusions

Despite controversies regarding the efficacy and justification of the "off-label" use of baclofen treatment for patients with AUD, there is consensus that baclofen is a promising medication to treat moderate to severe AUD (2). Baclofen plays an important role in the clinical treatment of AUD patients in some European countries and Australia, particularly in patients who are not responsive to the available registered medications and/or in AUD patients with significant liver disease. However, in other countries (e.g., in the US), baclofen has a very low uptake for AUD treatment (131). As for the other drugs to treat AUD, there is no clear evidence on the ideal duration of treatment. Baclofen may be suggested to help patients with AUD to maintain abstinence, if they have already achieved it, or to achieve abstinence if they are still actively drinking. However, patients need to be advised of the potential high risk of sedation due to the combination of two different sedative drugs (i.e., alcohol and baclofen). Further studies are needed to evaluate the potential efficacy and safety of baclofen **in different AUD patient groups (e.g., women, adolescents, the elderly, and during pregnancy)**, the ideal duration of treatment, as well as to clarify risks due to the combination of alcohol and baclofen.

Author Contributions

RdB, PdL, PH, MH, PJ, and RA drafted the initial document. RdB, LL, JS, MH, and RA drafted the full-text manuscript and coordinated revisions before and after each round, up to completion of the manuscript and submission. All authors contributed to the manuscript and approved its final version.

Conflict of Interest Statement

H-JA reports personal fees from Eithypharm, grants, personal fees and non-financial support from Lundbeck, personal fees and non-financial support from D&A Pharma, other from Pfizer, other from Lilly, other from Indivior, other from AbbVie, other from Arbor Pharmaceuticals, other from Alkermes, other from Amygdala Neurosciences, outside the submitted work. PJ reports personal fees from Polpharma, outside the submitted work. AL-H reports grants and personal fees from Lundbeck, personal fees from Silence Therapeutics, other from Opiant, other from Lightlake, other from Britannia, grants from GSK, personal fees from Janssen-Cilag, personal fees from Pfizer, personal fees from Sanofi-Aventis, during the conduct of the study.

CM reports personal fees from Silence Therapeutics, outside the submitted work. BR reports personal fees from Eithypharm, outside the submitted work. WvdB reports personal fees from Lundbeck, personal fees from Eli Lilly, personal fees from Indivior, personal fees from Mundipharma, personal fees from Bioproject, personal fees from D&A Pharma, personal fees from Novartis, personal fees from Opiant Pharmaceuticals, outside the submitted work.

Contributions des auteurs

RdB, PdL, PH, MH, PJ et RA ont rédigé le document initial. RdB, LL, JS, MH et RA ont rédigé le manuscrit en texte intégral et coordonné les révisions avant et après chaque tour, jusqu'à l'achèvement du manuscrit et de la soumission. Tous les auteurs ont contribué au manuscrit et en ont approuvé la version finale.

Déclaration de conflit d'intérêts

H-JA déclare des frais personnels d'Ethypharm, des subventions, des frais personnels et des aides non financières de Lundbeck, des honoraires personnels et des aides non financières de D & A Pharma, autres de Pfizer, autres de Lilly, autres d'Indivior, autres d'AbbVie, autres de Arbor Pharmaceuticals, autres d'Alkermes, d'Amygdala Neurosciences, en dehors du travail soumis. PJ rapporte les frais personnels de Polpharma, en dehors du travail soumis. AL-H rapporte des subventions et des frais personnels de Lundbeck, des frais personnels de Silence Therapeutics, autres d'Opiant, autres de Lightlake, autres de Britannia, des subventions de GSK, des frais personnels de Janssen-Cilag, des frais personnels de Pfizer, des frais personnels de Sanofi-Aventis, pendant la conduite de l'étude.

CM signale les frais personnels de Silence Therapeutics, en dehors du travail soumis. Le BR rapporte les frais personnels d'Ethypharm, en dehors du travail soumis. WvdB déclare les frais personnels de Lundbeck, les frais personnels d'Eli Lilly, les frais personnels d'Indivior, les frais personnels de Mundipharma, les frais personnels de Bioproject, les frais personnels de D & A Pharma, les frais personnels de Novartis, les frais personnels d'Opiant Pharmaceuticals, en dehors du travail soumis.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

RA is supported by the University of Cagliari intramural funding FIR 2017. GA has received funding from the European Foundation for Alcohol Research (ERAB). AT has received funding from the Medical Research Council, UK. KM is supported by a NSW Health Translational Research Fellowship and receives funding from the National Health and Medical Research Council of Australia. LL is supported by the National Institutes of Health (NIH) intramural funding ZIA-AA000218. *Section on Clinical Psychoneuroendocrinology and Neuropsychopharmacology*, jointly supported by the Division of Intramural Clinical and Biological Research of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) and the Intramural Research Program of the National Institute on Drug Abuse (NIDA). The content of this article is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the funders, which had no role in the development of this article.

References

1. Colombo G, Gessa GL. Suppressing effect of baclofen on multiple alcohol-related behaviors in laboratory animals. *Front Psychiatry* 9:475. doi: 10.3389/fpsy.2018.00475

[PubMed Abstract | CrossRef Full Text](#)

Les autres auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêts potentiel.

Remerciements

RA est soutenu par le financement intra-muros FIR 2017 de l'Université de Cagliari. GA a reçu un financement de la Fondation européenne pour la recherche sur l'alcool (ERAB). AT a reçu un financement du Medical Research Council, Royaume-Uni. KM est soutenu par une bourse de recherche translationnelle NSW Health et reçoit des fonds du Conseil national de la recherche médicale et de la santé d'Australie. LL bénéficie du financement intramural ZIA-AA000218 de la section Instituts nationaux de la santé (NIH), section Psychoneuroendocrinologie clinique et neuropsychopharmacologie, conjointement avec la Division de la recherche clinique et biologique intra-muros de l'Institut national de lutte contre l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA) et le Programme de recherche intra-muros de l'Institut national de lutte contre l'abus des drogues (NIDA). Le contenu de cet article n'engage que la responsabilité de leurs auteurs et ne représente pas nécessairement l'opinion officielle des bailleurs de fonds, qui n'ont joué aucun rôle dans l'élaboration de cet article.

Références

2. Agabio R, Sinclair JMA, Addolorato G, Aubin HJ, Beraha EM, Caputo F, et al. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry* (2018) 5:957–60. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30303-1

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association (2013).

[Google Scholar](#)

4. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *JAMA Psychiatry* (2015) 72:757–66. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0584

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

5. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016, a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (2018) 392:1015–35. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

6. Pirkola SP, Poikolainen K, Lönnqvist JK. Currently active and remitted alcohol dependence in a nationwide adult general

population—results from the Finnish Health 2000 study. *Alcohol Alcohol* (2006) 41:315–20. doi: 10.1093/alcalc/agh240

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

7. Teesson M, Baillie A, Lynskey M, Manor B, Degenhardt L. Substance use, dependence and treatment seeking in the United States and Australia: a cross-national comparison. *Drug Alcohol Depend.* (2006) 81:149–55. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.06.007

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. (1994).

9. Saunders JB. Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Curr Opin Psychiatry* (2017) 30:227–37. doi: 10.1097/YCO.0000000000000332

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

10. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and National Institute of Health. Helping Patients Who Drink Too Much. *Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health*. Available online at: www.niaaa.nih.gov (2005)

11. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, Eyer AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, et al. The american psychiatric association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol

use disorder. *Am J Psychiatry* (2018) 175:86–90. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.1750101

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

12. Mann K, Torup L, Sørensen P, Gual A, Swift R, Walker B, et al. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. (2016) 26:1941–9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

13. Font H, Roelandt JL, Behal H, Geoffroy PA, Pignon B, Amad A, et al. Prevalence and predictors of no lifetime utilization of mental health treatment among people with mental disorders in France: findings from the 'Mental Health in General Population' (MHGP) survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. (2018) 53:567–76. doi: 10.1007/s00127-018-1507-0

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

14. Tuithof M, Ten Have M, van den Brink W, Vollebergh W, de Graaf R. Treatment seeking for alcohol use disorders: treatment gap or adequate self-selection? *Eur Addict Res*. (2016) 22:277–85. doi: 10.1159/000446822

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

15. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in

outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* (2014) 311:1889–900. doi: 10.1001/jama.2014.3628

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

16. Agabio R, Colombo G. GABAB receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence. *Front Neurosci*. (2014) 8:140. doi: 10.3389/fnins.2014.00140

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

17. Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf*. (2004) 27:799–818. doi: 10.2165/00002018-20042710-00004

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

18. Cott J, Carlsson A, Engel J, Lindqvist M. Suppression of ethanol-induced locomotor stimulation by GABA-like drugs. *Naturyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. (1976) 295:203–9. doi: 10.1007/BF00505087

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

19. Daoust M, Saligaut C, Lhuître JP, Moore N, Flipo JL, Boismare F. GABA transmission, but not benzodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. *Alcohol* (1987) 4:469–72. doi: 10.1016/0741-8329(87)90087-5

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

20. Colombo G, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-Preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res.* (2000) 24:58–66.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

21. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, et al. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* (2002) 37:499–503. doi: 10.1093/alcalc/37.5.499

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

22. Tanchuck MA, Yoneyama N, Ford MM, Fretwell AM, Finn DA. Assessment of GABA-B, metabotropic glutamate, and opioid receptor involvement in an animal model of binge drinking. *Alcohol* (2011) 45:33–44. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.07.009

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

23. Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MA, Gessa GL. Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats exposed to different alcohol concentrations. *Eur J Pharmacol.* (2006) 550:123–6. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.08.052

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

24. Maccioni P, Bienkowski P, Carai MA, Gessa GL, Colombo G. Baclofen attenuates cue-induced reinstatement of alcohol seeking

behavior in Sandinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend* (2008) 95:284–7. doi: 10.1016/j.drugaldep.2008.02.006

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

25. Anstrom KK, Cromwell HC, Markowski T, Woodward DJ. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. (2003) 27:900–8. doi: 10.1111/j.1530-0277.2003.tb04414.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

26. Janak PH, Gill TM. Comparison of the effects of allopregnanolone with direct GABAergic agonists on ethanol self-administration with and without concurrently available sucrose. *Alcohol* (2003) 30:1–7. doi: 10.1016/S0741-8329(03)00068-5

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

27. Maccioni P, Serra S, Vacca G, Orrù A, Pes D, Agabio R, et al. Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. *Alcohol* (2005) 36:161–8. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.08.003

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

28. Maccioni P, Zaru A, Loi B, Lobina C, Carai MA, Gessa GL, et al. Comparison of the effect of the GABA B receptor agonist, baclofen, and the positive allosteric modulator of the GABAB receptor, GS39783, on alcohol self-administration in three different lines of alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin Exp Res*. (2012) 36:1748–66. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01782.x

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

29. Walker BM, Koob GF. The γ -aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res.* (2007) 31:11–8. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00259.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

30. Maccioni P, Fantini N, Froestl W, Carai MA, Gessa GL, Colombo G, et al. Specific reduction of alcohol's motivational properties by the positive allosteric modulator of the GABA_B receptor, GS39783 – Comparison with the effect of the GABA_B receptor direct agonist, baclofen. *Alcohol Clin Exp Res.* (2008) 32:1558–64. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00725.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

31. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II—Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res.* (2000) 24:67–71.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

32. Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, et al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res.* (2004) 28:1517–23. doi: 10.1097/01.ALC.0000141640.48924.14

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

33. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* (2002) 37:504–8. doi: 10.1093/alcalc/37.5.504
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
34. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. (2010) 34:1849–57. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
35. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* (2007) 370:1915–122. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61814-5
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
36. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction* (2017) 112:1173–183. doi: 10.1111/add.13787
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
37. Ponzivsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

with 1-year follow-up. *J Subst Abuse Treat.* (2015) 52:24–30. doi: 10.1016/j.jsat.2014.11.007

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

38. Krupitsky EM, Rybakova KV, Kiselev AS, Alexeeva YV, Bernitsev VA, Chekhlaty EI, et al. Double blind placebo controlled randomized pilot clinical trial of baclofen (Baclosan(R)) for alcohol dependence. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S Korsakova* (2015) 115:53–62. doi: 10.17116/jnevro20151156153-62

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

39. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Baclofen Study Group. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* (2011) 46:312–7. doi: 10.1093/alcalc/agr017

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

40. Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. *Alcohol Alcohol* (2014) 49:654–60. doi: 10.1093/alcalc/agu062

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

41. Morley KC, Baillie A, Fraser I, Fumeaux-Bate A, Dore G, Roberts M, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-

controlled trial. *Br J Psychiatry* (2018) 212:362–9. doi: 10.1192/bjp.2018.13

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

42. Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology (Berl)* (2015) 232:233–43. doi: 10.1007/s00213-014-3652-9

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

43. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2016) 26:1950–9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

44. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol* (2017) 52:439–46. doi: 10.1093/alcalc/agx030

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

45. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Sticker A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Psychopharmacol.* (2015) 25:167–77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

46. Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* (2010) 9:33–44.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

47. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* (2005) 40:147–50. doi: 10.1093/alcal/agh130

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

48. Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenia alcohol-dependent patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* (2007) 27:319–22. doi: 10.1097/01.jcp.0000270079.84758.fe

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

49. Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* (2007) 42:158–60. doi: 10.1093/alcal/agl091

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

50. Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence and alcohol consumption with high-dose baclofen: an open trial [Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation

d'alcool par le baclofène à haute dose: un essai en ouvert]. *Ann Méd-Psychol.* (2010) 168:159–62. [In French].

[Google Scholar](#)

51. Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, Garioud A, Costentin C, Béhar V, et al. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (2017) 29:1155–60. doi: 10.1097/MEG.0000000000000922

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

52. de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry* (2012) 3:103. doi: 10.3389/fpsy.2012.00103

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

53. de Beaurepaire R. The use of very high doses of baclofen in the treatment of alcohol dependence: a case series. *Front Psychiatry* (2014) 5:143. doi: 10.3389/fpsy.2014.00143

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

54. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity: a selected case series. *Alcohol Alcohol* (2011) 46:714–20. doi: 10.1093/alealc/agr131

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

55. Heydtmann M, Macdonald B, Lewsey J, Masson N, Cunningham L, Imazarow A, et al. Tailored dose baclofen in patients with alcoholic liver disease: a case series with 2-year follow-up of hospitalisation. *Addict Res Theory* (2015) 23:510–7. doi: 10.3109/16066359.2015.1040003

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

56. Gache P, Baclofène. *Alcool Addictol.* (2010) 32:119–24.

[Google Scholar](#)

57. Pastor A, Jones DM, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* (2012) 32:266–8. doi: 10.1097/JCP.0b013e31824929b2

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

58. Pignon B, Labreuche J, Auffret M, Gautier S, Deheul S, Simioni N, et al. The dose-effect relationship of baclofen in alcohol dependence: A 1-year cohort study. *Hum Psychopharmacol.* (2017) 32. doi: 10.1002/hup.2593

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

59. 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) 47:439–42. doi: 10.1093/alcalc/ags028

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

60. Rozaikar AR, Kapoor A, Sidana A, Chavan BS. Clinical experience of baclofen in alcohol dependence: a chart review. *Ind Psychiatry J.* (2016) 25:11–6. doi: 10.4103/0972-6748.196043

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

61. Thomas PE. Suppression of alcohol dependence using high-dose baclofen: a self-case report. *Prog Neurol Psychiatry* (2012) 16:30–1. doi: 10.1002/pnp.226

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

62. Pinot J, Rigal L, Granger B, Sidorkiewicz S, Jaury P. Tailored-dose baclofen in the management of alcoholism: a retrospective study of 144 outpatients followed for three years in a French general practice. *Front Psychiatry* (2018) 9:486. doi: 10.3389/fpsy.2018.00486

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

63. Rigal L, Legay Hoang L, Alexandre-Dubroeuq C, Pinot J, Le Jeune C, Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol* (2015) 50:551–7. doi: 10.1093/alcalc/agu052

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

64. Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol* (2014) 49:453–6. doi: 10.1093/alcalc/agu028

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

65. Owens L, Thompson A, Rose A, Gilmore I, Pirmohamed M, Richardson P. A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic. *Alcohol* (2017) 62:11–15. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.005

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

66. Jaury P, Bacloville: *Clinical Efficacy Study of High-Dose Baclofen in Reducing Alcohol Consumption in High-Risk Drinkers*. Berlin: ISBRA (2016).

[Google Scholar](#)

67. Bschor T, Henssler J, Müller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder—a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. (2018) 138:232–42. doi: 10.1111/acps.12905

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

68. Lesouef N, Bellet F, Mounier G, Beyens MN. Efficacy of baclofen on abstinence and craving in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thérapie* (2014) 69:427–35. doi: 10.2515/therapie/2014038

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

69. Pierce M, Sutherland A, Beraha E, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropharmacol*. (2018) 28:795–806. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.017

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

70. Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction* (2018) 113:1396–406. doi: 10.1111/add.14191

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

71. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko A, et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* (1993) 33:157–63. doi: 10.1016/0376-8716(93)90057-W

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

72. Mishra SN, Swain SP, Shukla RK, Sarkar P. A study of comparative efficacy of baclofen vsacamprostate in reducing alcohol craving and abuse. *Orissa J Psychiatry* (2010) 17:48–53.

[Google Scholar](#)

73. Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. (2009) 33:19–30. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00805.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

74. Leggio L, Zywiak WH, McGeary JE, Edwards S, Fricchione SR, Shoaff JR, et al. A human laboratory pilot study with baclofen in alcoholic individuals. *Pharmacol Biochem Behav*. (2013) 103:784–91. doi: 10.1016/j.pbb.2012.11.013

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

70. Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction* (2018) 113:1396–406. doi: 10.1111/add.14191

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

71. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko A, et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* (1993) 33:157–63. doi: 10.1016/0376-8716(93)90057-W

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

72. Mishra SN, Swain SP, Shukla RK, Sarkar P. A study of comparative efficacy of baclofen vsacamprostate in reducing alcohol craving and abuse. *Orissa J Psychiatry* (2010) 17:48–53.

[Google Scholar](#)

73. Evans SM, Bisaga A. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. (2009) 33:19–30. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00805.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

74. Leggio L, Zywiak WH, McGeary JE, Edwards S, Fricchione SR, Shoaff JR, et al. A human laboratory pilot study with baclofen in alcoholic individuals. *Pharmacol Biochem Behav*. (2013) 103:784–91. doi: 10.1016/j.pbb.2012.11.013

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

75. Farokhnia M, Schwandt ML, Lee MR, Bollinger JW, Farinelli LA, Amodio JP, et al. Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study. *Transl Psychiatry* 7:e1108. doi: 10.1038/tp.2017.71

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#)

76. Farokhnia M, Deschaine SL, Sadighi A, Farinelli LA, Lee MR, et al. A deeper insight into how GABA-B receptor agonism via baclofen may affect alcohol seeking and consumption: lessons learned from a human laboratory investigation. *Mol Psychiatry* (2018) doi: 10.1038/s41380-018-0287-y. [Epub ahead of print].

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

77. Beck A, Pelz P, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, et al. Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: A randomized, placebo-controlled pharmaco-fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2018) 28:1206–16. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

78. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Chick J. Through a glass darkly: can we improve clarity about mechanism and aims of medications in drug and alcohol treatments? *J Psychopharmacol.* (2012) 26:199–204. doi: 10.1177/0269881111410899

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

79. de Beaurepaire R. A review of the potential mechanisms of action of baclofen in alcohol use disorder. *Front Psychiatry* (2018) 9:506. doi: 10.3389/fpsy.2018.00506

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

80. Morley KC, Lagopoulos J, Logge W, Chitty K, Baille A, Haber PS. Neurometabolite levels in alcohol use disorder patients during baclofen treatment and prediction of relapse to heavy drinking. *Front Psychiatry* (2018) 9:412. doi: 10.3389/fpsy.2018.00412

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

81. Marsot A, Imbert B, Alvarez JC, Grassin-Delyle S, Jaquet I, Lançon C, et al. High variability in the exposure of baclofen in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* (2014) 38:316–21. doi: 10.1111/acer.12235

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

82. Simon N, Moirand R, Dematteis M, Bordet R, Deplanque D, Rolland B. Full-profile pharmacokinetic study of high dose baclofen in subjects with alcohol use disorder. *Front Psychiatry* (2018) 9:385. doi: 10.3389/fpsy.2018.00385

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

83. Durant CF, Paterson LM, Turton S, Wilson SJ, Myers JF, Muthukumaraswamy S, et al. Using baclofen to explore GABA-B receptor function in alcohol dependence: insights from pharmacokinetic and pharmacodynamic measures. *Front Psychiatry* (2018) doi: 10.3389/fpsy.2018.00664

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

84. Agabio R, Pani PP, Preti A, Gessa GL, Franconi F. Efficacy of medications approved for the treatment of alcohol dependence and alcohol withdrawal syndrome in female patients: a descriptive review. *Eur Addict Res.* (2016) 22:1–16. doi: 10.1159/000433579

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

85. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Janiri L, Bernardi M, Agabio R, et al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *Am J Med.* (2002) 112:0226–9.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

86. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, DeLorenzi G, Parente A, Caputo F, et al. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. *Clin Neuropharmacol.* (2003) 26:258–62. doi: 10.1097/00002826-200309000-00010

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

87. Stallings W, Schrader S. Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review. *J Okla State Med Assoc.* (2007) 100:354–60.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

88. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus diazepam. *Am J Med.* (2006) 119:276.e13–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.042

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

89. Lyon JE, Khan RA, Gessert CE, Larson PM, Renier CM. Treating alcohol withdrawal with oral baclofen: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hosp Med.* (2011) 6:474–9. doi: 10.1002/jhm.928

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

90. Girish K, Vikram Reddy K, Pandit LV, Pundarikaksha HP, Vijendra R, Vasundara K, et al. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J.* (2016) 39:72–80. doi: 10.1016/j.bj.2015.09.002

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

91. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017) 8:Cd008502. doi: 10.1002/14651858.CD008502.pub5

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

92. Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* (2008) 32:1106–17. doi: 10.1016/j.pnpb.2007.09.021

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

93. Lal R, Sukbuntherng J, Tai EH, Upadhyay S, Yao F, Warren MS, et al. Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug: improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *J Pharmacol Exp Ther.* (2009) 330:911–21. doi: 10.1124/jpet.108.149773

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

94. Thompson A, Owens L, Richardson P, Pirmohamed M. Systematic review: baclofen dosing protocols for alcohol use disorders used in observational studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2017) 27:1077–89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.434

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

95. Costa M, Rolland B, Carrieri P. The need for patient-tailored dosing of baclofen in future clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2018) 28:656–7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.001

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

96. Rolland B, Simon N, Franchitto N. Safety challenges of using high dose baclofen for alcohol use disorder: a focused review. *Front Psychiatry* (2018) 9:367. doi: 10.3389/fpsy.2018.00367

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

97. Rolland B, Paille F, Fleury B, Cottencin O, Benyamina A, Aubin HJ. Off-label baclofen prescribing practices among French alcohol specialists: results of a national online survey. *PLoS ONE* (2014) 9:e98062. doi: 10.1371/journal.pone.0098062

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

98. Gégou C, Gagnon N, Schmitt C, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, De Haro L. [High-dose baclofen treatment-induced overdose in a chronic ethylic patient with renal insufficiency]. *Thérapie* (2012) 67:529–31. doi: 10.2515/therapie/2012070

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

99. Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Gautier S, Auffret M, et al. Baclofen for alcohol dependence: relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2015) 25:1631–6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.05.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

100. Boels D, Victorri-Vigneau C, Grall-Bronnec M, Touré A, Garnier A, Turcant A, et al. Baclofen and alcohol-dependent patients: a real risk of severe self-poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* (2017) 121:353–9. doi: 10.1111/bcpt.12779

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

101. Rolland B, Jaillette E, Carton L, Bence C, Deheul S, Saulnier F, et al. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol.* (2014) 34:153–6. doi: 10.1097/JCP.0000000000000054

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

102. Sinclair JMA, Chambers SE, Shiles CJ, Baldwin DS. Safety and tolerability of pharmacological treatment of alcohol dependence: comprehensive review of evidence. *Drug Safety* (2016) 39:627–45. doi: 10.1007/s40264-016-0416-y

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

103. Franchitto N, Rolland B, Pelissier F, Simon N. How to manage self-poisoning with baclofen in alcohol use disorder? *Curr Updates Front Psychiatry* (2018) 9:417. doi: 10.3389/fpsy.2018.00417

[CrossRef Full Text](#)

104. Pélissier F, de Haro L, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Sapori JM, et al. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008–2013. *Clin Toxicol (Phila)* (2017) 55:275–84. doi: 10.1080/15563650.2017.1284330

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

105. Wolf ME, Almy G, Toll M, Mosnaim AD. Mania associated with the use of baclofen. *Biol Psychiatry* (1982) 17:757–9.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

106. Ijaz M, Tariq H, Kashif M, Marquez JG. Encephalopathy and hypotonia due to baclofen toxicity in a patient with end-stage renal disease. *Am J Case Rep.* (2015) 16:232–5. doi: 10.12659/AJCR.893222

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

107. Agabio R, Leggio L. Baclofen in the treatment of patients with alcohol use disorder and other mental health disorders. *Front Psychiatry* (2018) 9:464. doi: 10.3389/fpsy.2018.00464

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

108. Heng S, Jamshidi N, Baillie A, Louie E, Dore G, Phung N, et al. Baclofen response in alcohol dependent patients concurrently receiving antidepressants: secondary analysis from the BacALD study. *Front Psychiatry* (2018) 9:576. doi: 10.3389/fpsy.2018.00576

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

109. Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *Eur Psychiatry* (2014) 29:117–24. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.07.004

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

110. Geoffroy PA, Rolland B. Does baclofen have antidepressant qualities? *Encephale* (2016) 42:384–5. doi: 10.1016/j.encep.2016.04.001

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

111. Agabio R, Preti A, Gessa GL. Efficacy and tolerability of baclofen in substance use disorders: a systematic review. *Eur Addict Res* (2013) 19:325–45. doi: 10.1159/000347055

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

112. Ahmadi-Abhari SA, Akhondzadeh S, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanehgan ZM, Kamilipour A. Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side-effects aspect: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* (2001) 26:67-71. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00325.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

113. Akhondzadeh S, Ahmadi-Abhari SA, Assadi SM, Shabestari OL, Kashani AR, Farzanehgan ZM. Double-blind randomized controlled trial of baclofen vs. clonidine in the treatment of opiates withdrawal. *J Clin Pharm Ther*. (2000) 25:347-53. doi: 10.1046/j.1365-2710.2000.00295.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

114. Kahn R, Biswas K, Childress AR, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L, et al. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend*. (2009) 103:59-64. doi: 10.1016/j.drugaledep.2009.03.011

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

115. Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, et al. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* (2003) 64:1440-8. doi: 10.4088/JCP.v64n1207

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

116. Assadi SM, Radgoodarzi R, Ahmadi-Abhari SA. Baclofen for maintenance treatment of opioid dependence: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *BMC Psychiatry* (2003) 18:16. doi: 10.1186/1471-244X-3-16

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

117. Franklin TR, Harper D, Kampman K, Kildea-McCrea S, Jens W, Lynch KG, et al. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug Alcohol Depend*. (2009) 103:30–6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.02.014

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

118. Heinzerling KG, Shoptaw S, Peck JA, Yang X, Liu J, Roll J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend*. (2006) 85:177–84. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.03.019

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

119. Mosoni C, Dionisi T, Vassallo G, Mirijello A, Tarli C, Antonelli M, et al. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder in patients with liver cirrhosis: ten years after the first evidence. *Front Psychiatry* (2018) 9:474. doi: 10.3389/fpsy.2018.00474

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

120. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice

Guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* (2018) 69:154–81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

121. Leggio L, Lee MR. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med.* (2017) 130:124–34. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

122. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* (2006) 18:77–82. doi: 10.1111/j.1742-6723.2006.00805.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

123. Olivier PY, Joyeux-Faure M, Gentina T, Launois SH, d'Ortho MP, Pépin JL, et al. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy: a case series. *Chest* (2016) 149:e127–31.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

124. Lees AJ, Shaw KM, Stern GM. Baclofen in Parkinson's disease. *J Neural Neurosurg Psychiatry* (1978) 41:707–8. doi: 10.1136/jnnp.41.8.707

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

125. Hajj R, Milet A, Toulorge D, Cholet N, Laffaire J, Fouquier J, et al. (2015) Combination of acamprosate and baclofen as a promising

therapeutic approach for Parkinson's disease. *Sci Rep.* 5:16084. doi: 10.1038/srep16084

[CrossRef Full Text](#)

126. Cui R, Li B, Suemaru K, Araki H. The effect of baclofen on alterations in the sleep patterns induced by different stressors in rats. *J Pharmacol Sci.* (2009) 109:518–24. doi: 10.1254/jphs.08068FP

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

127. Hodor A, Palchykova S, Gao B, Bassetti CL. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate differentially altered behavior, EEG activity and sleep in rats. *Neuroscience* (2015) 284:18–28. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.08.061

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

128. Vienne J, Lecciso G, Constantinescu I, Schwartz S, Franken P, Heinzer R, et al. Differential effects of sodium oxybate and baclofen on EEG, sleep, neurobehavioral performance, and memory. *Sleep* (2012) 35:1071–83. doi: 10.5665/sleep.1992

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

129. Orr WC, Goodrich S, Wright S, Shepherd K, Mellow M. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial. *Neurogastroenterol Motil* (2012) 24:553–9. e253. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01900.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

130. McGehee M, Hornyak JE, Lin C, Kelly BM. Baclofen-induced sexual dysfunction. *Neurology* (2006) 67:1097–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000237332.25528.ac

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

131. Garbutt JC. Use of baclofen for alcohol use disorders in the United States. *Front Psychiatry* 9:448. doi: 10.3389/fpsy.2018.00448

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#)

Keywords: GABA-B, baclofen, alcohol use disorder, efficacy, safety

Citation: de Beaurepaire R, Sinclair JMA, Heydtmann M, Addolorato G, Aubin H-J, Beraha EM, Caputo F, Chick JD, de La Selle P, Franchitto N, Garbutt JC, Haber PS, Jaury P, Lingford-Hughes AR, Morley KC, Müller CA, Owens L, Pastor A, Paterson LM, Pélissier F, Rolland B, Stafford A, Thompson A, van den Brink W, Leggio L and Agabio R (2019) The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective. *Front. Psychiatry* 9:708. doi: 10.3389/fpsy.2018.00708

Received: 05 October 2018; Accepted: 03 December 2018;

Published: 04 January 2019.

Edited by:

[Alain Dervaux](#), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Amiens, France

Reviewed by:

Teresa R. Franklin, University of Pennsylvania, United States
[Henriette Walter](#), Medical University of Vienna, Austria

Copyright © 2019 de Beaurepaire, Sinclair, Heydtmann, Addolorato, Aubin, Beraha, Caputo, Chick, de La Selle, Franchitto, Garbuti, Haber, Jaury, Lingford-Hughes, Morley, Müller, Owens, Pastor, Paterson, Pélissier, Rolland, Stafford, Thompson, van den Brink, Leggio and Agabio. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

*Correspondence: [Roberta Agabio](#), agabio@unica.it

References	Daily dose of baclofen; Number of participants	Mean of drinks per drinking days	Weeks of duration	Significant difference between baclofen and placebo	Effects of baclofen compared to placebo
Addolorato et al. (33)	BAC (30 mg): 20 PLA: 19	BAC (30 mg): 18.0 ^a PLA: 10.0	4	Yes	BAC (30 mg): ↓ 100.0% DD PLA: ↓ 60.0% DD
Garbutt et al. (34)	BAC (30 mg): 40 PLA: 40	BAC (30 mg): 7.3 ^b PLA: 6.9	12	No	BAC (30 mg): 51.7% abstinent days PLA: 51.6% abstinent days
Addolorato et al. (35)	BAC (30 mg): 42 PLA: 42	BAC (30 mg): N.A. PLA: N.A.	12	Yes	BAC (30 mg): 71.4% abstinent patients PLA: 28.6% abstinent patients
Hauser et al. (36)	BAC (30 mg): 88 PLA: 92	BAC (30 mg): 7.1 ^b PLA: 7.6	12	No	BAC (30 mg): 32.3% abstinent days PLA: 31.1% abstinent days
Ponizovsky et al. (37)	BAC (50 mg): 32 PLA: 32	BAC (50 mg): 7.4 ^a PLA: 8.2	12	No	BAC (50 mg): 46.1% abstinent days PLA: 47.5% abstinent days
Krupitsky et al. (38)	BAC (50 mg): 16 PLA: 16	BAC (50 mg): 0.1 ^a PLA: 0.3	12	No	BAC (50 mg): 100% abstinent days last week PLA: 100% abstinent days last week
Addolorato et al. (39)	BAC (30 mg): 14 BAC (60 mg): 14 PLA: 14	BAC (30 mg): 13.9 ^a BAC (60 mg): 9.6 PLA: 12.0	12	Yes	BAC (30 mg): ↓ 53% DD BAC (60 mg): ↓ 68% DD PLA: N.A.
Morley et al. (40)	BAC (30 mg): 14 BAC (60 mg): 14 PLA: 14	BAC (30 mg): 15.5 ^c BAC (60 mg): 15.1 PLA: 14.3	12	No	BAC (30 mg): 5.9 DDD BAC (60 mg): 5.6 DDD PLA: 2.8 DDD BAC (30 mg) induced positive effects among patients with comorbid anxiety
Morley et al. (41)	BAC (30 mg): 36 BAC (75 mg): 35 PLA: 33	BAC (30 mg): 17.0 ^c BAC (75 mg): 13.8 PLA: 14.1	12	Yes	BAC (30 mg): 68.5% abstinent days BAC (75 mg): 64.6% abstinent days PLA: 43.3% abstinent days
Leggio et al. (42)	BAC (80 mg): 15 PLA: 15	BAC (80 mg): N.A. PLA: N.A.	12	Yes	BAC (80 mg): 12.1% abstinent days from alcohol and tobacco PLA: 3.5% abstinent days from alcohol and tobacco
Garbutt et al. unpublished	BAC (30 mg) BAC (90 mg) PLA	-	-	-	-
Beraha et al. (43)	BAC (30 mg): 31 BAC (up to 150 mg): 58 PLA: 62	BAC (30 mg): 11.0 ^a BAC (up to 150 mg): 12.2 PLA: 11.8	16	No	BAC (30 mg): 41.9% abstinent patients BAC (up to 150 mg): 43.1% abstinent patients PLA: 46.8% abstinent patients
Reynaud et al. (44)	BAC (up to 180 mg): 155 PLA: 155	BAC (up to 180 mg): 8.0 ^a PLA: 7.8	26	No	BAC (up to 180 mg): 11.9% abstinent patients PLA: 10.5% abstinent patients
Müller et al. (45)	BAC (up to 270 mg): 28 PLA: 28	BAC (up to 270 mg): 17.2 ^a PLA: 16.0	12	Yes	BAC (up to 270 mg): 68.2% abstinent patients PLA: 23.8% abstinent patients
Jaury et al., unpublished	BAC (up to 300 mg) PLA	-	-	-	-

^a1 drink = 12 g of alcohol; ^b1 drink = 14 g of alcohol; ^c1 drink = 10 g of alcohol; BAC, baclofen; DD, drinking days; DDD, drinks per drinking days; N.A., not applicable; PLA, Placebo.