

MISE AU POINT / UPDATE

Mise au point sur les intoxications au baclofène et son syndrome de sevrage

Update on baclofen poisoning and its withdrawal syndrome

Maxime Léger^{1,2*} • Nicolas Lerolle³ • Alexis Descatha^{4,5} • Marion Legeay⁴

Reçu le 26 octobre 2020 ; accepté le 8 mars 2021.

© SRLF 2021.

Résumé

Le baclofène, initialement utilisé comme traitement antispastique, est depuis plusieurs années prescrit chez les patients alcoolodépendants pour favoriser le sevrage alcoolique. La France présente la spécificité d'avoir autorisé la mise sur le marché du baclofène dans cette indication depuis 2018. Les patients alcoolodépendants présentent un risque accru de tentative de suicide, notamment par intoxication volontaire. L'incidence des intoxications volontaires au baclofène s'est majorée sur la dernière décennie. Comparativement aux autres intoxications, celle-ci présente un recours fréquent à la ventilation mécanique (50 % des cas) et une létalité significative (plus de 2 % des cas). Le toxidrome de l'intoxication aiguë au baclofène se résume principalement à une dépression du système nerveux central, pouvant aller de la sédation jusqu'au coma, et nécessitant une surveillance continue pour des doses suspectées ingérées supérieures à 200 mg. Le dosage plasmatique du baclofène permet de confirmer le diagnostic et de suivre l'évolution de l'élimination de la molécule. La principale voie d'élimination est rénale, motivant une surveillance accrue de la fonction rénale dans ce contexte. L'épuration extrarénale pourra se discuter dans les intoxications les plus sévères associées à une insuffisance rénale aiguë. Le reste de la prise en charge reste symptomatique, sans antidote existant. Le syndrome de sevrage au baclofène se rencontre lors d'un arrêt brutal du traitement, et peut être composé des symptômes suivants : spasticité, hyperthermie, agitation, rhabdomyolyse. Il peut compliquer l'hospitalisation de patients traités au long cours et admis pour une intoxication aiguë. Son traitement nécessite une réintroduction précautionneuse du baclofène.

Mots-clés : Baclofène, intoxication, sevrage, revue

Abstract

Baclofen, initially used as an antispastic treatment, has been prescribed for several years in patients with alcohol use disorders to promote alcohol withdrawal. France has specifically authorized its prescription for this indication since 2018. Alcohol-dependent patients present a risk of suicide attempt, particularly by self-poisonings. The incidence of voluntary baclofen intoxication has increased over the last decade. Compared to other types of poisoning, baclofen acute intoxication presents a frequent use of mechanical ventilation (50% of cases), with a significant mortality (more than 2% of cases). The toxidrome of acute baclofen intoxication is mainly summarized by a depression of the central nervous system, ranging from mild sedation to coma, and requiring continuous monitoring for suspected ingested doses greater than 200 mg. Plasma baclofen dosage enables the confirmation of the diagnosis and allows the monitoring of its elimination. The main route of elimination is renal, motivating the monitoring of renal function. Renal support might be discussed in the most severe intoxications with acute renal failure. The rest of the management remains symptomatic, with no existing antidote. Baclofen withdrawal syndrome occurs when treatment is abruptly stopped and may be composed of the following symptoms: spasticity, hyperthermia, agitation, rhabdomyolysis. It may complicate hospitalization of long-term treated patients admitted for acute intoxication. Its treatment requires careful reintroduction of baclofen.

Keywords: baclofen, poisoning, intoxication, withdrawal, review

*Maxime Léger

Département d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers
et Faculté de santé de l'Université d'Angers
INSERM UMR 1246 - SPHERE, Université de Nantes, Université de Tours, Nantes

✉ maxime.leger@chu-angers.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



Introduction

Le baclofène est synthétisé depuis 1962 et utilisé initialement comme traitement anti-spastique. Par son action sur les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) B au niveau de la moelle épinière en ralentissant la transmission des réflexes mono- et polysynaptiques, le baclofène est utilisé pour le traitement des spasmes musculaires (diminution du tonus musculaire et de la fréquence des spasmes) [1]. La molécule permet de normaliser l'activité altérée des interneurons et de diminuer l'activité du motoneurone alpha [2]. Les récepteurs GABA B (qu'ils soient présynaptiques ou post-synaptiques) agissent en limitant la libération des neurotransmetteurs [3]. Ainsi, l'action du baclofène pour le traitement de la spasticité se limiterait à un effet sur les récepteurs de la moelle épinière, sans action musculaire directe. Il existe d'autres localisations cérébrales des récepteurs GABA B (e.g., le cortex, le thalamus, le cervelet) qui n'interviendraient pas dans le traitement des troubles spastiques. Dans cette indication, l'administration est soit *per os*, soit par voie intrathécale via l'utilisation d'une pompe. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en France en 1974. Dans son utilisation orale pour le traitement de la spasticité, la dose maximale acceptée est généralement de 80 mg par jour (pouvant atteindre 100 à 120 mg par jour en milieu hospitalier).

Depuis 2002, le recours au baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants a soulevé un intérêt important du public et des médecins. Cette utilisation se base sur une inhibition de la transmission dopaminergique dans le striatum, permettant de diminuer le « *craving* » (l'envie irrésistible de boire) [4]. Une autre hypothèse d'action repose sur une action inhibitrice de la fonction excitatrice de la voie glutamate/NMDA, exacerbée dans les syndromes de sevrage [5]. Par ailleurs, l'effet de l'éthanol au niveau cérébral se trouverait médié par des récepteurs GABA B sur lesquels agit également le baclofène. Ainsi, certains auteurs ont suggéré que le baclofène puisse correspondre à un traitement substitutif de l'alcool [6, 7]. Des résultats contradictoires ont été observés dans le cadre d'essais cliniques randomisés pour évaluer l'efficacité de la molécule à faibles doses (i.e. 30 et 50 mg/j) [8–10], mais aussi à des doses plus élevées (i.e. jusqu'à 400 mg/j) sans mise en évidence d'efficacité à cette posologie plus importante [11–13]. Seules les meta-analyses récentes rapportent un effet significatif du baclofène dans les troubles de consommation alcoolique, que ce soit pour maintenir l'abstinence [14] ou pour réduire la consommation [15]. Une utilisation du baclofène dans le cadre de l'alcoolodépendance s'est rapidement répandue dans différents pays, comme en France [16, 17], ou en Australie [18]. Les pratiques ont été initialement hétérogènes, particulièrement sur

les schémas de prises et les doses prescrites [19]. Ces différences, parfois majeures, ont donné lieu à une controverse concernant le risque accru d'intoxications sévères dans la population des patients présentant une alcoolodépendance, et pouvant recevoir des doses élevées de baclofène.

Spécificité française

En 2005, le Dr Ameisen, un cardiologue français exerçant à New-York et souffrant d'addiction à l'alcool, publie un article sur sa propre expérience d'automédication par le baclofène (à des doses allant de 30 mg à 270 mg) pour une disparition du phénomène de *craving* [20]. Il fait connaître le baclofène auprès d'un large public en 2008 avec la publication de son ouvrage autobiographique *Le dernier verre* [21]. Ainsi, en France, une utilisation empirique du baclofène s'est répandue depuis 2008, notamment à hautes doses (300 mg par jour). Le baclofène a pu être prescrit dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (ATU) en mars 2014 à de telles doses. Suite à un rapport publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) montrant un risque accru d'hospitalisations et de décès associé aux doses élevées, l'ANSM a révisé l'ATU en juillet 2017 en limitant la dose quotidienne à 80 mg. Fin octobre 2018, l'ANSM a octroyé une AMM pour l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance au laboratoire Ethypharm® (BACLOCUR®) [22]. Ce traitement est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool, en complément d'un suivi psychosocial, après échec des autres traitements. L'ANSM précise qu'une augmentation progressive des doses est nécessaire pour obtenir la posologie optimale, correspondant à la dose la plus faible, en fixant une posologie maximale à 80 mg/j.

Épidémiologie des intoxications au baclofène

La première intoxication au baclofène publiée remonte à 1976 après l'ingestion d'une dose de 900 mg, et pour laquelle 72 heures de soins intensifs ont été nécessaires [23]. L'intoxication a été ensuite bien décrite dans le cadre du traitement des troubles spastiques. Elles sont dues à des intoxications volontaires [23–25] ou par des dysfonctionnements des pompes intrathécales [26]. Depuis l'utilisation de plus en plus répandue du baclofène chez les patients alcoolodépendants, l'ANSM a mis en évidence entre 2008 et 2010 une augmentation du volume des ventes de baclofène associée, à une augmentation du nombre de cas d'intoxication essentiellement volontaires [27]. Une étude de registre des centres antipoison français rapporte 294 d'intoxications aiguës chez des

patients alcoolodépendants entre 2008 et 2015, dont 220 prises volontaires, avec une augmentation majeure des cas entre 2008 et 2015 [28]. La même tendance est constatée pour les cas déclarés au centre antipoison d'Angers, avec 8 cas d'intoxications déclarés en 2008 pour 91 cas en 2015 [29]. Dans la même étude, alors qu'un seul cas d'intoxication chez un patient alcoolodépendant était déclaré en 2008, plus de 80 % des cas déclarés (75 cas) étaient des sujets alcoolodépendants en 2015.

De nombreuses études se sont donc intéressées à l'intoxication volontaire dans cette sous-population [24, 25, 28-31]. Les sujets alcoolodépendants ont une incidence plus importante de maladies psychiatriques, dont les troubles bipolaires [32], avec un niveau plus important d'impulsivité [33]. Les tentatives de suicide peuvent toucher jusqu'à 40 % des patients alcoolodépendants [34]. De plus, les passages à l'acte sont de plus mauvais pronostic dans cette population [35]. Le rôle du baclofène sur un patient alcoolodépendant pour faciliter son passage à l'acte reste encore débattu. Une désinhibition comportementale liée à des épisodes hypomaniaques induits par la molécule pourrait expliquer un passage à l'acte, du fait de sa possible interaction avec les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques [36]. Il est à noter que les prises récréatives sont rares, et celles rapportées décrivent un retentissement clinique moindre [37].

Les cas publiés dans la littérature montrent que les intoxications aiguës au baclofène sont graves et nécessitent le plus souvent une admission dans un service de soins intensifs. Plus de la moitié des cas déclarés en France ont nécessité une surveillance continue en raison d'une atteinte neurologique [28, 29, 38]. Les intoxications aiguës au baclofène sont caractérisées par un taux important de recours à de la ventilation mécanique (30-50 %) et une létalité significative (2,5 %) [28, 29]. Comparativement aux autres types d'intoxication volontaire, nous observons environ 7 fois plus de recours à la ventilation mécanique, et 26 fois plus de décès [29]. Plusieurs cas de décès à domicile ont aussi été rapportés avec des concentrations plasmatiques majeures de baclofène, faisant suspecter son imputabilité [29, 38]. Plus de 60 % des cas d'intoxication volontaire au baclofène rentrent dans le spectre des polyintoxications [28, 29]. Sans surprise, les prises associées d'alcool et de benzodiazépines sont les plus fréquentes [28, 38].

Pharmacocinétique

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Lors d'une administration orale de doses uniques de 10 à 30 mg de baclofène, les pics plasmatiques sont observés au bout de 30 à 90 minutes. Cette molécule lipophile est excrétée principalement de

manière inchangée par filtration glomérulaire ($69 \% \pm 14 \%$) [39]. Le reste de l'élimination se fait par les selles.

La concentration à dose pharmacologique du baclofène est inférieure à 0,6 mg/l. Quelle que soit la concentration plasmatique, le baclofène pénètre la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations plasmatiques de baclofène sanguin sont rarement mesurées en pratique clinique, sauf dans les situations d'intoxication grave [28, 29, 38] ou dans les contextes d'insuffisance rénale aiguë. Le seuil de toxicité semble varier de 1,1 à 3,5 mg/l, et le coma ou l'intoxication mortelle sont observés pour des concentrations de 6 à 9,6 mg/l [40].

En zone thérapeutique, la demi-vie du baclofène est d'environ 3 à 7 heures, avec une moyenne de 3,5 heures [39]. Chez les patients alcoolodépendants, la relation pharmacocinétique (entre la dose ingérée et la concentration plasmatique mesurée) reste linéaire pour des doses comprises entre 30 et 240 mg dans un modèle unicompartmental, mais il persiste une large variabilité interindividuelle [41]. Concernant les patients sans altération de la fonction rénale, des cas d'intoxication aiguë au baclofène montrent une augmentation de la demi-vie de 15,7 ou 34,5 heures, pour des prises de 420 ou 450 mg respectivement [42-43]. Bien que la concentration dans le LCR soit 8,5 fois plus faible que dans le plasma, la molécule y est éliminée plus lentement. La persistance de la dépression du système nerveux central après une intoxication aiguë s'explique par un retard de la clairance au niveau du système nerveux (due à la barrière hémato-encéphalique), ce qui fait du suivi de la concentration plasmatique un mauvais indicateur de la récupération neurologique [44]. De par l'élimination principalement par voie rénale, l'insuffisance rénale diminue la clairance du baclofène [45].

Concernant la dose toxique, l'équipe de Leung rapporte qu'une dose supérieure à 200 mg serait suffisante pour entraîner des symptômes sévères [24]. Cependant, les données des centres antipoison mettent en évidence chez les patients symptomatiques des doses suspectées ingérées plutôt supérieures, de 265 mg à plus de 400 mg [28, 29]. Le développement d'une tolérance au cours des traitements prolongés est bien décrit [46].

Présentation clinique

Les constatations cliniques dans les intoxications aiguës au baclofène peuvent être multiples, notamment dans des contextes de polyintoxication. Le toxidrome du baclofène est défini par une prédominance de symptômes neurologiques, souvent aggravés par la prise concomitante d'éthanol. Les troubles nerveux centraux vont de la somnolence à un coma calme ou agité. Une confusion, une désorientation, des hallucinations avec un délirium et des épisodes d'agitation sont fréquemment rapportés

[42]. Les épisodes d'agitation nécessitant le recours à la sédation représentent environ 20 % des cas [28, 29]. Les crises convulsives sont une des caractéristiques des intoxications sévères au baclofène. Elles sont constatées dans 13 % des cas d'intoxication [29]. Les mécanismes physiopathologiques de ces crises restent débattus. Des données expérimentales chez le rat confirment l'effet du baclofène sur l'excitation neuronale dans certaines zones cérébrales [47]. Les anomalies pouvant être mises en évidence par l'électroencéphalographie sont : un ralentissement diffus, des ondes lentes triphasiques, un tracé suppressif, ou une activité paroxystique diffuse pseudopériodique. Des *burst-suppressions* ont aussi été constatées [46, 48]. Ces tracés sont d'ailleurs retrouvés dans les encéphalopathies induites les plus sévères, pouvant dans les cas les plus extrêmes ressembler à une ligne isoélectrique mimant un état de mort encéphalique [48, 49].

Les troubles cardiaques rythmiques ou de conduction n'ont été notifiés que pour quelques cas : allongement de l'intervalle QT [38], troubles de conduction [50], tachycardie supraventriculaire [31, 42]. Le baclofène étant un agoniste GABA, il diminue la stimulation sympathique, ce qui peut être responsable d'épisodes d'hypotension artérielle, de bradycardie, et d'instabilité hémodynamique. Les épisodes hypotensifs prolongés nécessitant le recours à une thérapeutique vasopressive représentent 10 % des cas [28, 29].

Des épisodes de dépression respiratoire ont été constatés, et sont probablement plus en lien avec une atteinte nerveuse centrale qu'un effet GABAergique pulmonaire par le réseau autonome [25, 42, 51]. L'évolution clinique d'un épisode d'intoxication aiguë peut être altérée par la survenue d'une pneumopathie d'inhalation, notamment lorsque l'atteinte neurologique est importante [29].

Les intoxications aiguës au baclofène ne présentent pas de particularité biologique. Des rhabdomyolyses biologiques pouvant être associées à de l'acidose métabolique sont retrouvées dans les situations de coma avec station au sol prolongée.

Le syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage au baclofène est observé après un arrêt brutal du médicament. Les facteurs de risque de ce syndrome sont une durée d'exposition prolongée à la molécule, une interruption brutale, et des doses élevées de traitement. La disparition des symptômes après la réintroduction du traitement permet de confirmer le diagnostic [52–55]. Le syndrome regroupe une aggravation de la spasticité, des spasmes musculaires, des crises convulsives, des épisodes d'hallucination, du prurit, une hyperthermie, une dysfonction sympathique, une tachycardie, une rhabdomyolyse et peut aller jusqu'à

une défaillance multiviscérale. La présentation clinique pourrait se rapprocher d'un syndrome malin aux neuroleptiques. Une des problématiques du syndrome de sevrage réside dans le cadre des intoxications aiguës au baclofène, pour lesquelles la prise du traitement a été logiquement stoppée. Les signes du surdosage et du sevrage sont proches, il faut savoir évoquer ce dernier diagnostic chez un patient intoxiqué dont la symptomatologie se prolonge ou réapparaît.

Prise en charge thérapeutique des intoxications et du syndrome de sevrage au baclofène

Quand l'intoxication a lieu au domicile, devant le risque de sévérité des manifestations cliniques, un transport médicalisé doit être envisagé. La rapidité de la détérioration est difficile à prédire, souvent dans les contextes de co-ingestion.

Pour limiter l'absorption du toxique, le charbon actif est indiqué en cas de prise en charge précoce sans trouble de la conscience. Il n'existe actuellement aucun antidote aux intoxications aiguës au baclofène. Pour mémoire, l'administration de flumazénil est contre indiquée en cas de co-ingestion d'une benzodiazépine devant le risque convulsif majoré.

La gestion des épisodes comateux nécessite le recours à l'intubation orotrachéale pour protéger les voies aériennes. Les épisodes d'agitation sont traités par une sédation sous benzodiazépines.

Les crises convulsives associées au baclofène ne présentent pas de spécificité thérapeutique. Les benzodiazépines restent la solution thérapeutique de première ligne. Dans la série de cas de Léger *et al.*, tous les épisodes convulsifs ont été traités efficacement sous benzodiazépines [29].

Devant des intoxications au baclofène avec un signe clinique neurologique ou des doses suspectées ingérées supérieures à 200 mg, un dosage plasmatique initial du baclofène est recommandé. Le suivi de la concentration plasmatique du baclofène doit être envisagé chez les patients avec une altération du niveau de conscience, une concentration plasmatique initiale majeure (> 1,5 mg/L), ou une insuffisance rénale chronique et/ou aiguë. Devant toute nouvelle augmentation de la baclofénémie ou une persistance de concentrations élevées, il faudra suspecter un bézoard ou l'impact d'une insuffisance rénale sur la clairance. À noter qu'un bézoard au baclofène a déjà été décrit dans la littérature chez un patient avec des troubles neurologiques et une concentration plasmatique élevée persistante. La situation s'est résolue après introduction de charbon activé et la réalisation d'une irrigation digestive par du polyéthylène-glycol [56].

L'intérêt de l'épuration extrarénale est toujours un sujet de controverse. Le baclofène est modérément lipophile

avec une liaison faible aux protéines, et un volume de distribution limité (proche de 1 L/kg), ce qui en fait un candidat potentiel pour une élimination par épuration extrarénale. Une réduction de la demi-vie d'élimination sous hémodialyse avec une amélioration clinique a été documentée dans plusieurs cas d'intoxication aiguë chez des patients présentant une altération de la clairance rénale (de 12,6 heures à 3,7 heures [57], ou et de 15,5 heures à 2,1 heures [58]). Un phénomène de rebond de la concentration de baclofène dans le sang après dialyse a toutefois été observé parallèlement à une nouvelle dégradation de l'état clinique [56]. Même si l'utilisation de l'hémofiltration continue a été rapportée [59], l'utilisation de l'hémodialyse intermittente semble être la modalité la plus adaptée. L'utilisation de l'épuration extrarénale, pour les intoxications les plus graves, chez le sujet normorénal reste un sujet de controverse [60]. Il n'existe à l'heure actuelle peu de recommandations sur les indications et les modalités de l'épuration extrarénale. Le groupe de travail EXTRIP (*Extracorporeal Treatments in Poisoning*) recommande (recommandations soumises, en attente de publication), d'après un faible niveau de preuve, de ne pas recourir à l'épuration extrarénale dans le cadre d'intoxication aiguë, mais de la réserver pour les intoxications chroniques associées à un état comateux. Par ailleurs, le recours à l'épuration extrarénale pourrait aussi être recommandé chez les patients en coma associant des concentrations plasmatiques élevées de baclofène (> 1.5 mg/L) et une insuffisance rénale. En l'absence d'insuffisance rénale, la balance bénéfico-risque de cette procédure n'est pas établie.

L'évolution clinique d'un patient intoxiqué par le baclofène peut être compliquée par la survenue des syndromes de sevrage en baclofène et en alcool, parfois imbriqués. Il est nécessaire de différencier les prises aiguës de baclofène chez les patients traités au long cours de ceux qui sont naïfs de la molécule, et de s'enquérir sur la consommation alcoolique récente. La gestion du sevrage en baclofène se base sur la réintroduction de la molécule. Le suivi plasmatique des concentrations de baclofène peut guider la reprise du traitement, tout en gardant à l'esprit qu'une concentration plasmatique basse peut masquer une concentration cérébrale encore toxique. Une solution résiderait dans l'association d'un suivi plasmatique des concentrations de baclofène associé à un contrôle électroencéphalographique pour différencier la phase d'intoxication aiguë de celle du sevrage. En dehors des intoxications, chez un patient traité au long cours par du baclofène, l'arrêt du traitement devrait, tout comme son instauration, se penser de manière progressive.

Une évaluation psychiatrique et addictologique est nécessaire au décours de l'intoxication. Les causes expliquant le passage à l'acte nécessitent d'être individualisées

[61]. La prise en charge des autres complications liées à l'alcoolodépendance (psychologique, psychosociale et physique) est nécessaire. Les intentions suicidaires étant fréquentes chez les patients avec des troubles de la consommation alcoolique, l'admission hospitalière doit être discutée devant toute intoxication aiguë volontaire chez un patient alcoolique.

Conflits d'intérêts

Alexis Descatha est rédacteur en chef des Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement (ELSEVIER).

Maxime Léger, Nicolas Lerolle et Marion Legeay déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Source de financement

Les auteurs sont payés par leurs institutions.

Affiliations

¹Département d'Anesthésie-Réanimation

Centre Hospitalier Universitaire d'Angers et Faculté de santé de l'Université d'Angers, France

²INSERM UMR 1246 - SPHERE, Université de Nantes Université de Tours, Nantes, France

³Département de Médecine Intensive et Réanimation Centre Hospitalier Universitaire d'Angers et Faculté de santé de l'Université d'Angers, France

⁴Centre antipoison et Toxicovigilance du Grand Ouest, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers et Faculté de santé de l'Université d'Angers, France

⁵UNIV Angers, CHU Angers, Univ Rennes Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S1085, Angers, France

Références

1. Bowery NG, Hudson AL, Price GW (1987) GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience* 20:365-83. DOI : 10.1016/0306-4522(87)90098-4
2. Milanov IG (1992) Mechanisms of baclofen action on spasticity. *Acta Neurol Scand* 85:305-10. DOI : 10.1111/j.1600-0404.1992.tb04048.x
3. Salim SA, Thomas L, Achanti A, et al (2018) Baclofen-induced neurotoxicity in patients with compromised renal function: Review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 56:467-75. DOI : 10.5414/cp203243
4. Koob GF, Le Moal M (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278:52-8. DOI : 10.1126/science.278.5335.52
5. Westerink BH, Kwint HF, deVries JB (1996) The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci* 16:2605-11. DOI : 10.1523/jneurosci.16-08-02605.1996
6. Chick J, Nutt DJ (2012) Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol* 26:205-12. DOI : 10.1177/0269881111408463
7. Rolland B, Bordet R, Deheul S, Cottencin O (2013) Baclofen for alcohol-dependence: anticraving or partial substitution? *J Clin Psychopharmacol* 33:280-1. DOI : 10.1097/jcp.0b013e3182860e84

8. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al (2002) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 37:504–8. DOI : 10.1093/alcac/37.5.504
9. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 370:1915–22. DOI : 10.1016/s0140-6736(07)61814-5
10. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, et al (2010) Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 34:1849–57. DOI : 10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x
11. Beraha EM, Saleminck E, Goudriaan AE, et al (2016) Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J* 26:1950–9. DOI : 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006
12. Müller CA, Geisel O, Pelz P, et al (2015) High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J* 25:1167–77. DOI : 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
13. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, et al (2017) A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol* 52:439–46. DOI : 10.1093/alcac/agx030
14. Rose AK, Jones A (2018) Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction* 113:1396–406. DOI : 10.1111/add.14191
15. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, et al (2018) Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction* 113:220–37. DOI : 10.1111/add.13974
16. de Beaurepaire R (2012) Suppression of Alcohol Dependence Using Baclofen: A 2-Year Observational Study of 100 Patients. *Front Psychiatry* 3:103. DOI : 10.3389/fpsy.2012.00103
17. Rolland B, Bordet R, Cottencin O (2012) Alcohol-Dependence: The Current French Craze for Baclofen. *Addiction* 107:848–9. DOI : 10.1111/j.1360-0443.2011.03752.x
18. Pastor A, Jones DML, Currie J (2012) High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 32:266–8. DOI : 10.1097/jcp.0b013e31824929b2
19. Thompson A, Owens L, Richardson P, Pirmohamed M (2017) Systematic review: Baclofen dosing protocols for alcohol use disorders used in observational studies. *Eur Neuropsychopharmacol J* 27:1077–89. DOI : 10.1016/j.euroneuro.2017.08.434
20. Ameisen O (2005) Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 40:147–50. DOI : 10.1093/alcac/agh130
21. Ameisen O (2008) Le dernier verre. Éditions Denoël.
22. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Site internet consulté le 25 octobre 2020. En ligne : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcool-dépendance-Communiqué>
23. Paulson GW (1976) Overdose of lioresal. *Neurology* 26:1105–6. DOI : 10.1212/wnl.26.11.1105
24. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK (2006). Baclofen overdose: Defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas* 18:77–82. DOI : 10.1111/j.1742-6723.2006.00805.x
25. Kiel LB, Hoegberg LCG, Jansen T, Petersen JA, Dalhoff KP. A nationwide register-based survey of baclofen toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(5):452–6. DOI : 10.1111/bcpt.12344
26. Watve SV, Sivan M, Raza WA, Jamil FF (2012) Management of acute overdose or withdrawal state in intrathecal baclofen therapy. *Spinal Cord* 50:107–11. DOI : 10.1038/sc.2011.112
27. Garnier R, Saviuc P (2012) Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiée aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène [Internet]. ANSM. Consulté le 7 octobre 2020. En ligne : http://www.ansm.sante.fr/content/download/44599/579117/version/1/file/Rapp_ort-CCTV_Baclofene_2012.pdf.
28. Pelissier F, de Haro L, Cardona F, et al (2017) Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008-2013. *Clin Toxicol (Phila)* 55:275–84. DOI : 10.1080/15563650.2017.1284330
29. Léger M, Brunet M, Le Roux G, et al (2017) Baclofen Self-Poisoning in the Era of Changing Indication: Multicentric Reports to a French Poison Control Centre. *Alcohol Alcohol* 52:665–70. DOI : 10.1093/alcac/agx072
30. Franchitto N, Pelissier F, Lauque D et al, (2014) Self-intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol* 49:79–83. DOI : 10.1093/alcac/agt169
31. Pommier P, Debaty G, Bartoli M, et al (2014) Severity of Deliberate Acute Baclofen Poisoning: A Nonconcurrent Cohort Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 114:360–4. DOI : 10.1111/bcpt.12161
32. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS et al, (2004) The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend* 74:223–34. DOI : 10.1016/j.drugalcdep.2004.02.004
33. Rupp CI, Beck JK, Heinz A, et al (2016) Impulsivity and Alcohol Dependence Treatment Completion: Is There a Neurocognitive Risk Factor at Treatment Entry? *Alcohol Clin Exp Res* 40:152–60. DOI : 10.1111/acer.12924
34. Roy A (2003) Distal risk factors for suicidal behavior in alcoholics: replications and new findings. *J Affect Disord* 77:267–71. DOI : 10.1016/s0165-0327(02)00173-8
35. Flensburg-Madsen T, Knop J, Mortensen EL et al, (2009) Alcohol use disorders increase the risk of completed suicide--irrespective of other psychiatric disorders. A longitudinal cohort study. *Psychiatry Res* 167:123–30. DOI : 10.1016/j.psychres.2008.01.008
36. Geoffroy PA, Auffret M, Deheul S, et al (2014) Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics* 55:326–32. DOI : 10.1016/j.psym.2014.02.003
37. Drevin G, Briet M, Ghamrawi S, et al (2020) Baclofen overdose following recreational use in adolescents and young adults: A case report and

- review of the literature. *Forensic Sci Int* 316:110541. DOI : 10.1016/j.forsciint.2020.110541
38. Boels D, Victorri-Vigneau C, Grall-Bronnec M, et al (2017) Baclofen and Alcohol-Dependent Patients: A Real Risk of Severe Self-Poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 121:353–9. DOI : 10.1111/bcpt.12779
39. Wuis EW, Dirks MJ, Termond EF, et al (1989) Comparison of the pharmacokinetics of intravenously administered rac-baclofen and its (-)-(R)- and (+)-(S)-enantiomers in dogs. *Int J Clin Pharmacol Res* 9:239–46.
40. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoltdt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 16:R136. DOI : 10.1186/cc11441
41. Marsot A, Imbert B, Alvarez J-C, et al (2014) High Variability in the Exposure of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res* 38:316–21. DOI : 10.1111/acer.12235
42. Ghose K, Holmes KM, Matthewson K (1980) Complications of baclofen overdosage. *Postgrad Med J* 56:865–7. DOI : 10.1136/pgmj.56.662.865
43. Hsieh M-J, Chen S-C, Weng T-I, Fang C-C, Tsai T-J (2012) Treating baclofen overdose by hemodialysis. *Am J Emerg Med* 30:1654.e5-7. DOI : 10.1016/j.ajem.2011.07.013
44. Gerkin R, Curry SC, Vance MV, et al (1986) First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Ann Emerg Med* 15:843–6. DOI : 10.1016/s0196-0644(86)80388-2
45. Vlavonou R, Perreault MM, Barrière O, et al (2014) Pharmacokinetic characterization of baclofen in patients with chronic kidney disease: dose adjustment recommendations. *J Clin Pharmacol* 54:584–92. DOI : 10.1002/jcph.247
46. Chartier M, Malissin I, Tannous S, et al (2018) Baclofen-induced encephalopathy in overdose - Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 86:131–9. DOI : 10.1016/j.pnpbp.2018.05.016
47. Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2011) GABA(B) receptors accentuate neural excitation contrast in rat insular cortex. *Neuroscience* 199:259–71. DOI : 10.1016/j.neuroscience.2011.09.043
48. Boutte C, Vercueil L, Durand M (2006) Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiol Clin* 36:85–9. DOI : 10.1016/j.neucli.2006.03.004
49. Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM (2012) Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila)* 50:141–4. DOI : 10.3109/15563650.2011.654209
50. Weißhaar GF, Hoernberg M, Bender K, et al (2012) Baclofen intoxication: a “fun drug” causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 171(10):1541–7. DOI : 10.1007/s00431-012-1780-y
51. Franchitto N, Rolland B, Pelissier F, Simon N (2018) How to Manage Self-Poisoning With Baclofen in Alcohol Use Disorder? Current Updates. *Front Psychiatry* 9:417 DOI : 10.3389/fpsy.2018.00417
52. Barker I, Grant I (1982) Convulsions after abrupt withdrawal of baclofen. *Lancet* 320:556–7. DOI : 10.1016/s0140-6736(82)90633-x
53. Mandac BR, Hurvitz EA, Nelson VS (1993) Hyperthermia associated with baclofen withdrawal and increased spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 74:96–7.
54. Karol DE, Muzyk AJ, Preud'homme XA (2011) A case of delirium, motor disturbances, and autonomic dysfunction due to baclofen and tizanidine withdrawal: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 33:84.e1-84.e2. DOI : 10.1016/j.genhosppsych.2010.10.003
55. Richter E, Baldovini A, Blasco V, et al (2016) About baclofen withdrawal syndrome. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 45:547–8. DOI : 10.1016/j.lpm.2016.02.012
56. Cleophas C, Goncalves A, Chasport C, et al (2015) Usefulness of plasma drug monitoring in severe baclofen poisoning. *Clin Toxicol* 53:923–4. DOI : 10.3109/15563650.2015.1088158
57. Brvar M, Vrtovec M, Kovac D, et al (2007) Haemodialysis clearance of baclofen. *Eur J Clin Pharmacol* 63:1143–6. DOI : 10.1007/s00228-007-0371-8
58. Wu V-C, Lin S-L, Lin S-M, Fang C-C (2005) Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 20:441–3. DOI : 10.1093/ndt/gfh297
59. Vandroux D, Gaüzère B-A, Martinet O (2016) Is extracorporeal treatment useful for managing severe baclofen poisoning even on patients with normal renal function? Indeed a very open debate! *Anaesth Crit Care Pain Med* 35:229. DOI : 10.1016/j.accpm.2016.02.004
60. Mégarbane B, Labat L, Declèves X (2016) Is extracorporeal treatment useful for managing severe baclofen poisoning? - The debate is still open. *Anaesth Crit Care Pain Med* 35:171–2. DOI : 10.1016/j.accpm.2016.02.001
61. Franchitto N, De Haro L, Pélissier F (2018) Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol (Phila)* 56:309. DOI : 10.1080/15563650.2017.1373781

