

BACLOFENE

L'Age de Raison ???



Professeur Michel REYNAUD
CERTA L'ALBATROS
Chef du Département de Psychiatrie et d'Addictologie
Hôpital Universitaire Paul Brousse - VILLEJUIF

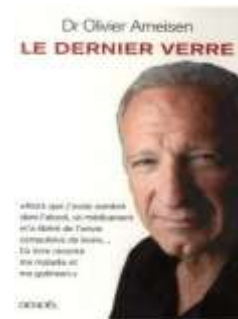
Conflits d'intérêts

Board scientifique : Merck/Serono, Reckitt, Lundbeck
DA Pharma, Ethypharm

Conférences : Merck/Serono, Reckitt, Lundbeck,
Française des Jeux

Un peu d'histoire

- Dépôt d'un PHRC « Baclofène et maintien de l'abstinence » 2007
- « Le dernier verre », paru en 2008, médiatise l'histoire et la guérison du Dr Olivier Ameisen grâce au baclofène
- Les associations AUBES et Baclofène regroupent patients et médecins prescripteurs



Baclofène

- Analogue structural du GABA, agoniste du récepteur GABA-B
- Effet antispastique, antinociceptif
- Des travaux ont mis en évidence un effet anxiolytique

- Indications actuelles (AMM en 1974)
 - Contractures spastiques de la SEP
 - Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
 - Contractures spastiques d'origine cérébrale

Mécanisme d'action

- Les agonistes GABA–B réduisent la libération de dopamine dans le nucleus accumbens et l'aire tegmentale ventrale
- Ils atténuent ou suppriment la réponse conditionnée produite par différentes substances (alcool, cocaïne, méthamphétamine, morphine, héroïne, nicotine...)
- L'action du baclofène repose vraisemblablement sur la conjonction :
 - d'un effet anticraving,
 - d'une indifférence aux effets de l'alcool et aux signes contextuels associés à sa consommation
 - d'un effet anxiolytique

Etudes publiées (1/3)

- **Syndrome de sevrage :**
- Quelques études préliminaires évoquent une efficacité du baclofène pour prévenir ou traiter le syndrome de sevrage alcoolique, il n'y a pas d'étude solide sur ce point
- L'apport du baclofène doit être démontré par rapport aux benzodiazépines (produits de référence)

- Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal (Cochrane 2011), une seule étude retenue :

Etude	N	Dose	Résultats
Addolorato et al, <i>Am J Med</i> 2006	37 (18B/19D)	Baclofène : 30mg Diazepam : 0,5-0,75mg/kg	Pas de différence entre les 2 groupes

Etudes publiées (2/3)

- **Abstinence : 3 études randomisées en double aveugle contre placebo à faible dose**

Etude	N	Dose	Durée	Résultats
Addolorato et al, <i>Alcohol Alcohol</i> 2002	39	30mg	4 semaines	70% d'abstinence sous baclofène vs 21% sous placebo
Addolorato et al, <i>Lancet</i> 2007	84	30mg	12 semaines	19% de rechute sous baclofène vs 19% sous placebo
Garbutt et al, <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 2010	80	30mg	12 semaines	Pas de différence significative sur les critères de consommation

Etudes publiées (3/3)

- **4 cas cliniques positifs à hautes doses**
(dont celui d'O. Ameisen – 2005)
- **3 cohortes empiriques de patients à hautes doses**

Etude	N	Dose	Durée	Résultats
Gache, <i>Alcoologie Addictologie</i> 2010	54	Jusqu'à 3mg/kg	12 mois	48% des patients ont cessé de boire ou réduit leur consommation au dessous des recommandations OMS
Rigal et al, <i>Fund Clin Pharmacol</i> 2011	132 (181)	30-275mg Moy : 129mg	12 mois	59% des patients abstinents 21% des patients avec une consommation à faible risque
De Beaurepaire, <i>Front</i>	100 (132)	20-310mg Moy : 147mg	24 mois	62% des patients ont réduit leur consommation à un niveau de risque faible ou

Le point sur l'étude ALPADIR

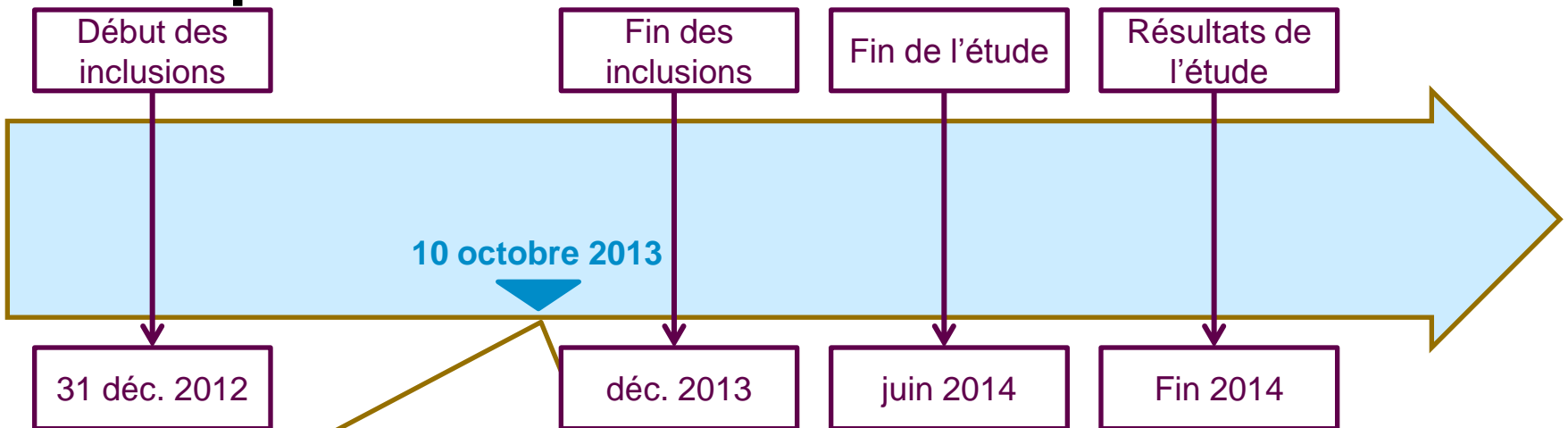


Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, évaluant l'efficacité du baclofène à la posologie cible de 180 mg/j *versus* placebo dans le maintien de l'abstinence des patients alcoolo-dépendants

- ▶ Coordonnateur : **Pr Michel REYNAUD**
- ▶ Promoteur : **Ethypharm**

Calendrier de l'étude

■ 3/4 des patients inclus



Objectif principal

Evaluer l'efficacité du baclofène par rapport au placebo sur **l'abstinence complète pendant 20 semaines de traitement** après sevrage chez des patients alcoolo-dépendants bénéficiant d'un accompagnement psychologique de type Brenda

→ Critère principal d'évaluation

Pourcentage de patients dans chaque groupe (baclofène ou placebo) ayant maintenu de façon continue une abstinence complète pendant 20 semaines de traitement (soit de J29 à J168)

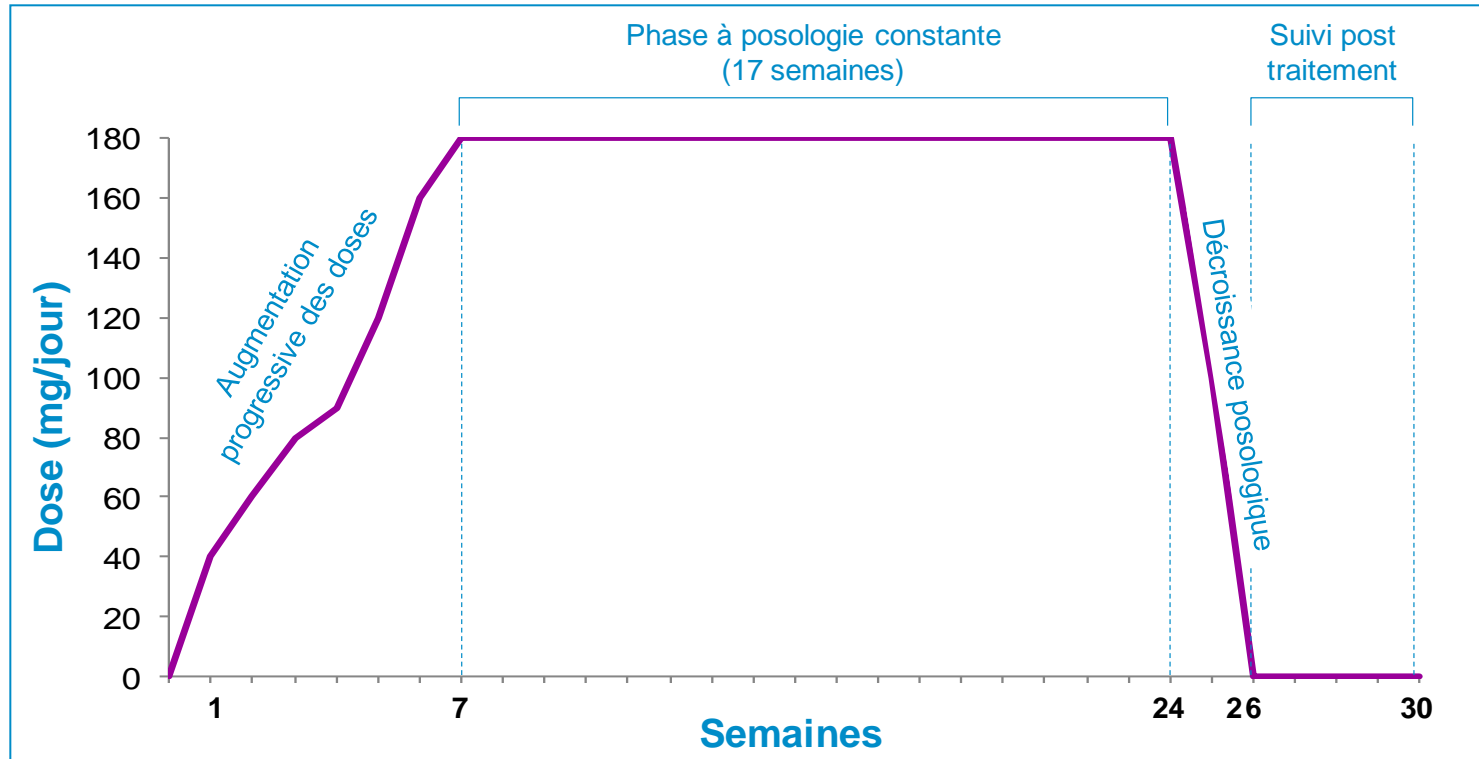
Objectifs secondaires

Comparer entre les 2 groupes,

- Les caractéristiques des consommations des **patients n'ayant pas maintenu une abstinence complète**
- L'**évolution du craving** et des variables ayant trait à l'humeur et à la qualité de vie à l'aide des échelles et auto-questionnaires
- L'évolution des **paramètres biologiques** : TP, γ GT, CDT, ASAT/ALAT, NFS, en fonction du maintien ou non de l'abstinence
- La **tolérance**

Schéma thérapeutique

- 45 centres investigateurs
- Inclusion de **316 patients** pour obtenir 236 patients évaluable



- ▶ La prise d'alcool pendant la durée de l'étude n'entraîne ni l'arrêt du traitement ni la sortie prématurée de l'étude.
- ▶ Les patients n'atteignant pas la posologie de 180mg restent dans l'essai à la posologie maximale tolérée
- ▶ Options thérapeutiques au choix du médecin investigateur après l'étude

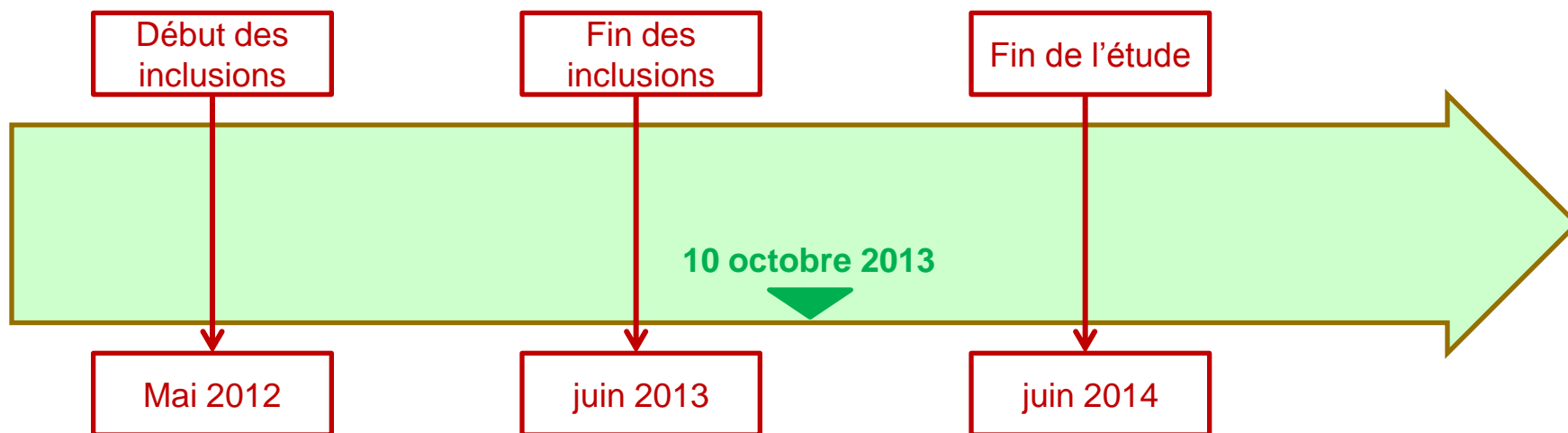
Le point sur l'étude BACLOVILLE



Essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double insu, pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène *versus* placebo

- ▶ Coordonnateur : **Pr Philippe JAURY**
- ▶ Promoteur : **Assistance Publique des Hôpitaux de Paris**

Calendrier de l'étude



Préambule

L'utilisation du baclofène apporte 3 nouveaux paradigmes et l'étude Bacloville introduit 2 de ces éléments :

- ❑ **L'abstinence totale ne serait plus nécessaire** pour traiter les problèmes d'alcoolisme (cf. objectif principal)
- ❑ On pourrait soigner efficacement les **patients non dépendants** ayant un problème d'alcool (cf. critères d'inclusion)
- ❑ On pourrait obtenir « **l'indifférence à l'alcool** »

Objectif principal



Montrer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo, sur la proportion des patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle, selon les recommandations de l'OMS

→ Critère principal d'évaluation

La consommation d'alcool à un an mesurée selon les normes OMS avec la présence d'une consommation nulle ou à faible niveau de risque pendant tout le 12^{ème} mois

Objectifs secondaires

- Décrire la **distribution des posologies efficaces** du baclofène
- Évaluer la **tolérance** du baclofène en recherchant tous les effets secondaires notamment aux posologies élevées et en essayant si possible de différencier :
 - ce qui est dû à la molécule,
 - ce qui est dû à l'arrêt de l'alcool,
 - ce qui est dû à la potentialisation alcool-baclofène
- Mieux **caractériser les patients alcooliques** pour lesquels la molécule est efficace
- Décrire **l'évolution des patients sous traitement** :
 - consommation totale d'alcool
 - consommation moyenne mensuelle
 - nombre de jours d'abstinence
 - nombre de « heavy drinking days »
- Évaluer la **qualité de vie** sous traitement (SF36)
- Étudier **l'évolution de la biologie**, notamment hépatique, en comparaison à la déclaration du patient concernant sa réponse au traitement

NOMBRE DE PATIENTS

- 59 médecins investigateurs, 9 coordonnateurs régionaux
- 160 patients dans chaque bras soit 320 patients au total
- Informations sur les patients inclus :
 - 93 femmes/224 hommes
 - Age moyen 47 ans (23-65)
 - DSM IV: 42 patients \leq 3
 - Consommation moyenne 15 UA/j
 - Tabac : 224
 - Cannabis : 36
 - Cocaïne : 7
 - Addiction comportementale : 23

Tolérance

Suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors AMM dans le sevrage alcoolique – année 2012*

- ❑ **263 cas rapportés** (93 graves, 170 non graves) correspondant à 405 effets indésirables (163 cas de plus que pour l'année 2011)
 - 33,6% troubles neurologiques
 - 21,2% troubles psychiatriques
 - 10,1% troubles gastro-intestinaux
- ❑ **Nouveaux signaux observés** témoignant d'un profil d'effets indésirables différent du baclofène dans le traitement des addictions :
Troubles sensitifs et sensoriels (24), erreurs de prise (19), xérostomie (16), insomnie (14), décompensation maniaque (14), accidents (11), syndrome de sevrage sur le mode confusionnel et hallucinatoire (10), sudation excessive (10), abus-dépendance (8), syndrome œdémateux (5)
- ❑ **Signaux confirmés** : troubles mnésiques et abaissement du seuil épileptogène en cours de traitement en particulier lors d'alcoolisation
- ❑ **Signaux attendus non confirmés** : troubles extra pyramidaux, syndrome des jambes sans repos, syndrome amotivationnel, hémorragie digestive, syndrome serotoninergique, abus à des fins dopantes

Et maintenant?

- Etude menée par la CNAMTS en 2012* :
 - Au moins 50 000 patients pris en charge depuis 2008 pour une alcoolo-dépendance traitée avec du baclofène, avec près de 22 000 initiations en 2012 par plus de 8000 médecins
- RTU en cours d'instruction, mise en place annoncée avant la fin de l'année
- Une demande d'AMM prévue pour 2015