Grandes études
(Hors Bacloville)

Renaud de Beaurepaire

BACLAD

(Ch. Müller, La Charité, Berlin, Allemagne)

ALPADIR

(M. Reynaud, Villejuif, France)

ETUDE HOLLANDAISE

(E. Beraha, Amsterdam, Hollande)

BACLAD

Le baclofène à haute dose pour le traitement de la dépendance à l'alcool (étude BACLAD): Un essai clinique randomisé, contre placebo.

Ch. Müller, O. Geisel, P. Pelz, V. Higl, J. Krüger, A. Stickel, A. Beck, K.D. Wernecke, R. Hellweg, A. Heinz.

La Charité, Berlin, Allemagne

Situation de la question

- Jusqu'à 85% des patients dépendants à l'alcool rechutent après un sevrage (Helzer et al, 1985),
- Il existe peu de médicaments approuvés pour le traitement de la dépendance à l'alcool,
- Les médicaments approuvés ont des effets modestes (Rösner et al, 2010; Jonas et al, 2014.

Le Baclofène

- Agoniste sélectif des récepteurs à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA-B),
- Approuvé pour le traitement des spasticités secondaires à diverses pathologies neurologiques,
- T1/2: 6,8±0,7h,
- Tmax: 1,4-2,8h,
- Biodisponibilité orale > 85%,
- Élimination rénale > 80%.

Baclofène: données précliniques

- Les récepteurs GABA-B sont impliqués dans les comportements liés à l'alcool,
- Les récepteurs GABA-B sont situés dans de nombreuses régions du cerveau, en particulier dans le système dopaminergique mésolimbique de récompense (Bowery et al, 1987),
- Le baclofène module la transmission dopaminergique dans le système de récompense (Fadda et al, 2003),
- Le baclofène supprime l'acquisition et le maintien du comportement de consommation d'alcool chez le rat (Agabio et Colombo, 2014).

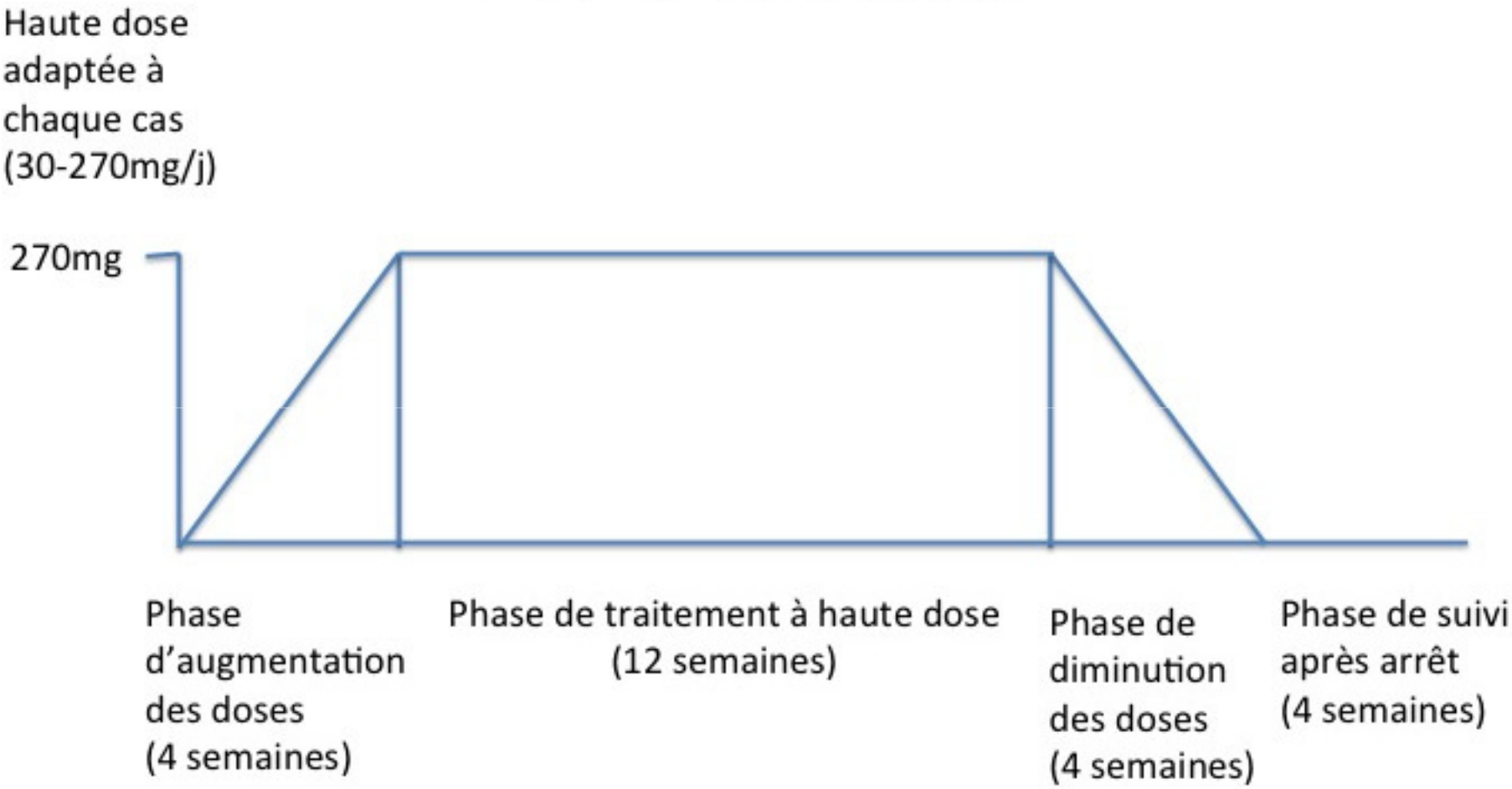
Baclofène: données cliniques (études contrôlées)

Étude	N	Durée (sem)	Type de trouble	Dose	Efficacité	Tolérance
Addolorato et al, 2002	39	4	AUD	30mg	↑Abstinence durée et nb sujets	bonne
Addolorato et al, 2007	84	12	AUD cirrhose	30mg	↑Abstinence durée et nb sujets	bonne
Garbutt et al, 2010	80	12	AUD	30mg	Pas d'efficacité	bonne
Addolorato et al, 2011	42	12	AUD	30mg 60mg	Pas d'efficacité	bonne
Leggio et al, 2012 (analyse post hoc d'Addolorato et al, 2002)	24	12	AUD Hépatite Cirrhose	30mg	↑du nombre de sujets abstinents	bonne

Justification de l'étude

- Des études cliniques et précliniques ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du baclofène dans la dépendance à l'alcool,
- Les études cliniques utilisant des dosages « moyens » (30-80mg/j) ont donné des résultats contradictoires,
- Plusieurs cas cliniques ont été publiés montrant l'efficacité de hautes doses de baclofène (jusqu'à 270mg/j) dans le traitement de la dépendance à l'alcool (Ameisen et al, 2005),
- Le baclofène a une faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (Taira, 2009).

Profil de l'essai



Principaux critères d'inclusion/exclusion

Inclusion

- Homme/femme de 18 à 65 ans
- Diagnostic ICD/DSM-IV de dépendance à l'alcool
- Consommation d'alcool > 21 unités (H) et 14 (F) par semaine (critères OMS)
- Sevrage complet en alcool avant randomisation
- Pas de consommation d'alcool depuis 7 à 21 jours

Exclusion

- Maladie neurologique ou psychiatrique patente (diagnostic sur l'axe 1 autre que la dépendance à l'alcool et au tabac
- Traitement actuel par des psychotropes pouvant interférer avec l'étude
- Convulsions épileptiformes

Critères d'évaluation

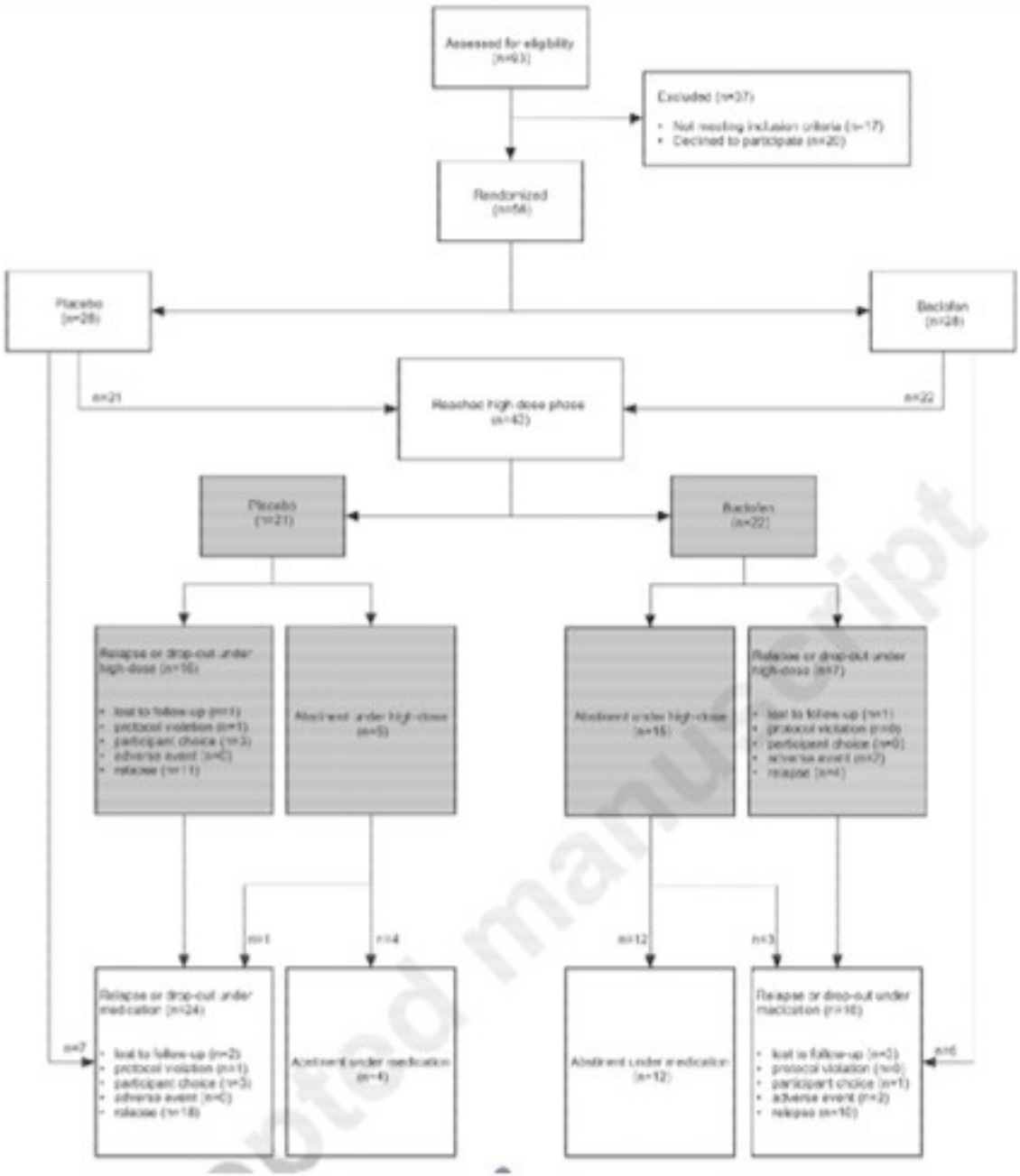
- Critères d'évaluation primaires:
  - Abstinence complète pendant la phase à haute dose,
  - Durée de l'abstinence cumulée pendant la phase à haute dose.
- Critères d'évaluation secondaires:
  - Tolérance et sécurité pendant l'étude,
  - Sorties d'étude,
  - Changements dans les évaluations psychiatriques comparativement au baseline (HAM-A, HAM-D, VASC, OCDS, TLFB, MINI, ADS).

CLINICAL CHARACTERISTICS

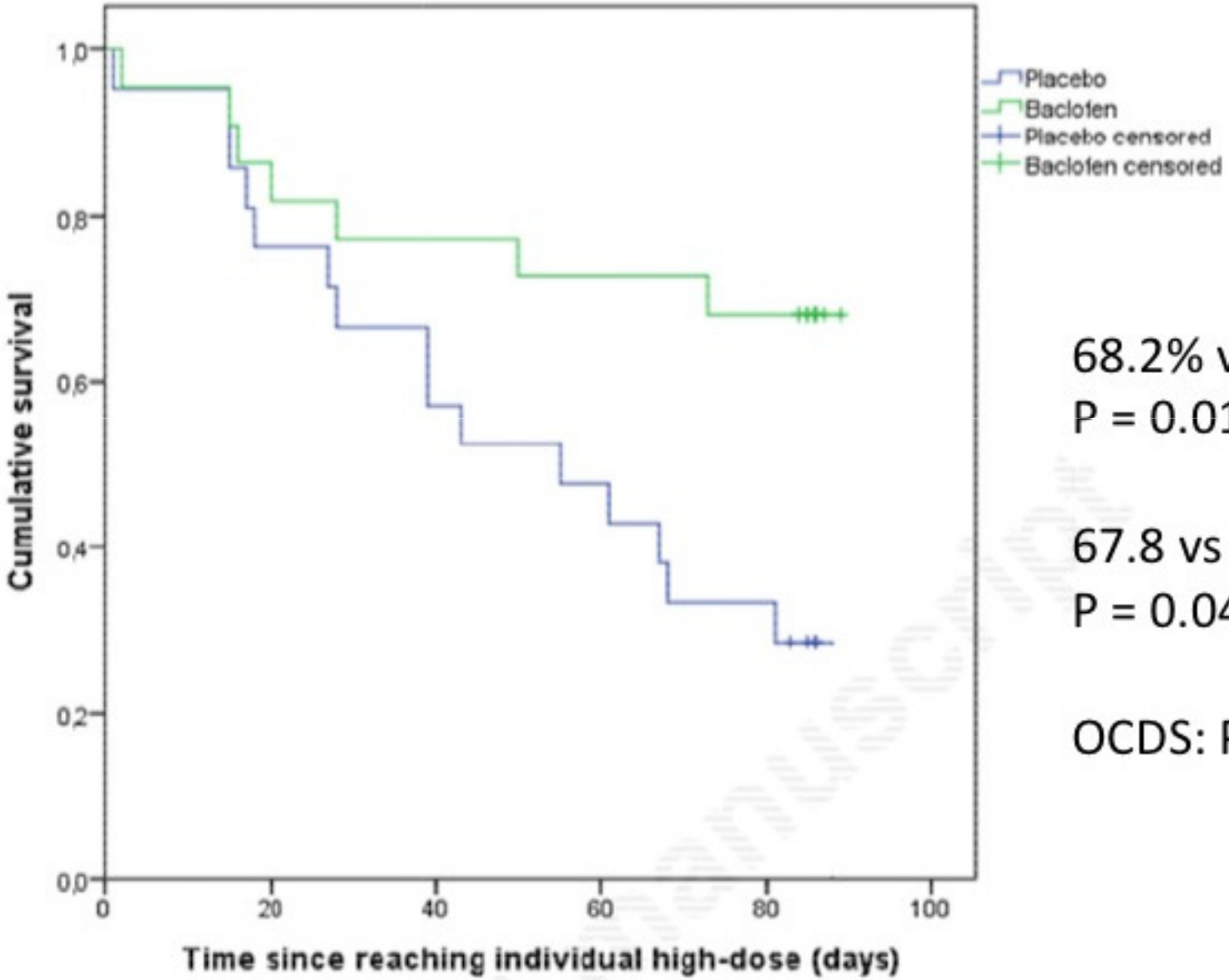
Characteristics	Placebo	Baclofen	p Value
Sex [n (%)]			
Male	19 (67.9)	20 (71.4)	n.s.[a]
Female	9 (32.1)	8 (28.6)	
Age [mean ± SD (range)]	45.6 ± 7 (29-64)	47.4 ± 7 (32-59)	n.s.[b]
Highest school qualification [n (%)]			n.s.[a]
Secondary modern school-leaving certificate, year 5-9	1 (3.6)	0 (0)	
Secondary modern school-leaving certificate, year 5-10	1 (3.6)	1 (3.6)	
University-entrance diploma	1 (3.6)	2 (7.1)	
Technical college	15 (53.6)	21 (75)	
University degree	10 (35.7)	4 (14.3)	
Employment status [n (%)]			n.s.[a]
Employed	15 (53.6)	17 (60.7)	
Unemployed	13 (46.4)	11 (39.3)	
Marital status [n (%)]			n.s.[a]
Married	11 (39.3)	5 (17.9)	
Separated	0 (0)	3 (10.7)	
Divorced	4 (14.3)	8 (28.6)	
Unmarried	13 (46.4)	12 (42.9)	
Smoker [n (%)]	18 (64.3)	17 (60.7)	n.s.[a]
Years of hazardous alcohol consumption [mean (SD)]	11.5 (7.3)	13.9 (10.1)	n.s.[b]
Alcohol consumption (grams) per day before inclusion [mean (SD)]	191.6 (94.8)	206.2 (94.1)	n.s.[b]
Days of abstinence at study inclusion (Baseline) [mean (SD)]	12 (4.9)	12.4 (4.6)	n.s.[b]
Number of previous detoxifications [n (%)]			n.s.[a]
One	7 (25)	11 (39.3)	
2-5	16 (57.1)	12 (42.9)	
More than 5	5 (17.9)	5 (17.9)	
Positive family history regarding alcohol dependence (first-degree relatives) [n (%)]	15 (53.6)	18 (64.3)	n.s.[a]
ADS [mean (SD)]	15.8 (5.1)	16.6 (6.2)	n.s.[b]

[a]Exact Chi-square test.
[b]Exact Mann-Whitney U test.

Grammes d'alcool à baseline:
B = 191.6
P = 206.2


Assessed for eligibility (n=63)
Excluded (n=37)
• Not meeting inclusion criteria (n=17)
• Declined to participate (n=20)
Randomized (n=56)
Placebo (n=28)
Baclofen (n=28)
n=21
n=22
Reachoc high dose phase (n=42)
Placebo (n=21)
Baclofen (n=22)
Relapse or drop-out under high-dose (n=16)
• lost to follow-up (n=1)
• protocol violation (n=1)
• participant choice (n=3)
• adverse event (n=0)
• relapse (n=11)
Abstinent under high-dose (n=5)
Abstinent under high-dose (n=15)
Relapse or drop-out under high-dose (n=7)
• lost to follow-up (n=1)
• protocol violation (n=0)
• participant choice (n=0)
• adverse event (n=2)
• relapse (n=4)
n=1
n=4
n=12
n=3
Relapse or drop-out under medication (n=24)
• lost to follow-up (n=2)
• protocol violation (n=1)
• participant choice (n=3)
• adverse event (n=0)
• relapse (n=18)
Abstinent under medication (n=4)
Abstinent under medication (n=12)
Relapse or drop-out under medication (n=16)
• lost to follow-up (n=0)
• protocol violation (n=0)
• participant choice (n=1)
• adverse event (n=2)
• relapse (n=10)
n=7
n=6

Phase à Haute Dose

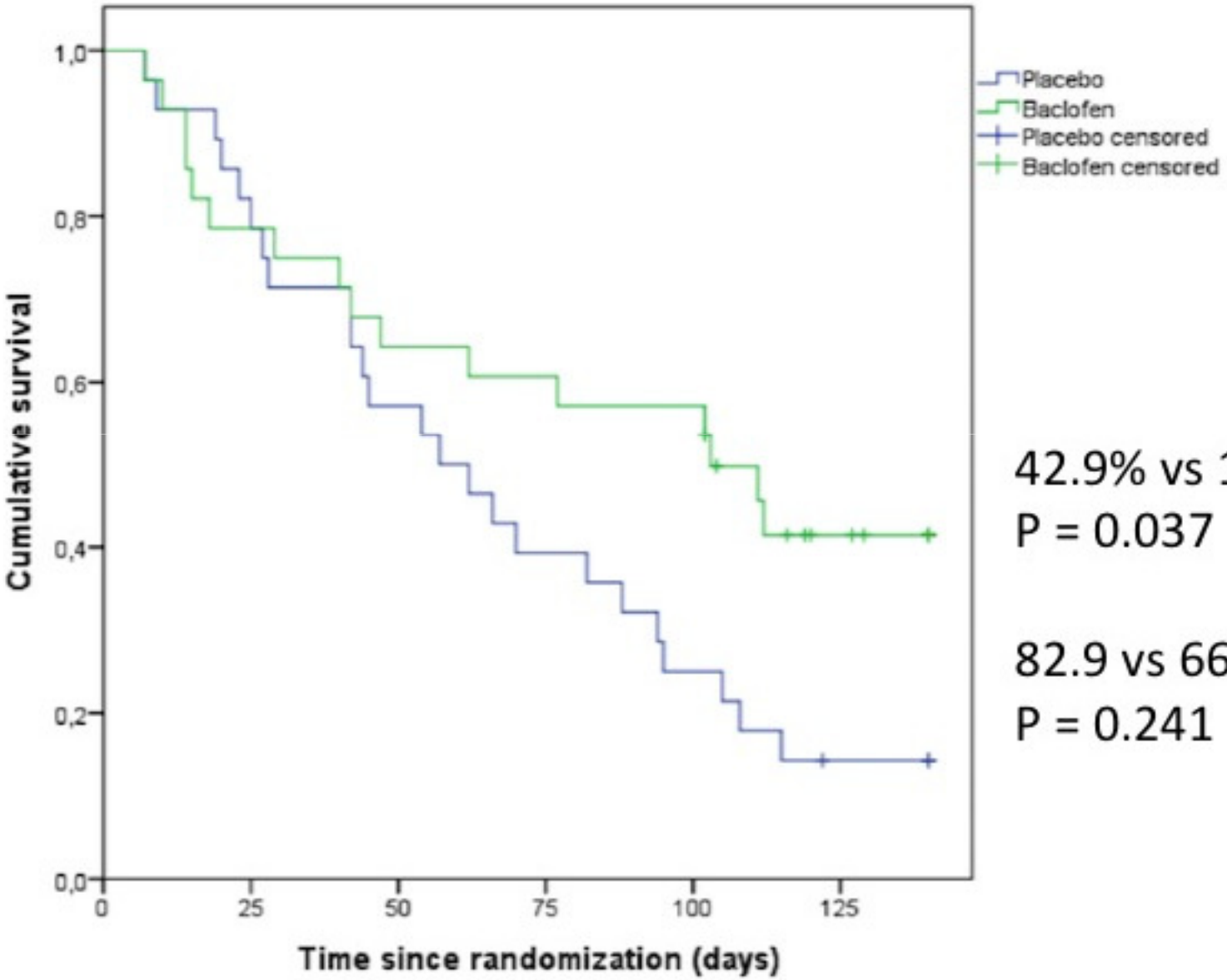


68.2% vs 23.8%
P = 0.014

67.8 vs 51.8 jours
P = 0.047

OCDS: P = 0.043

Durée complète du traitement

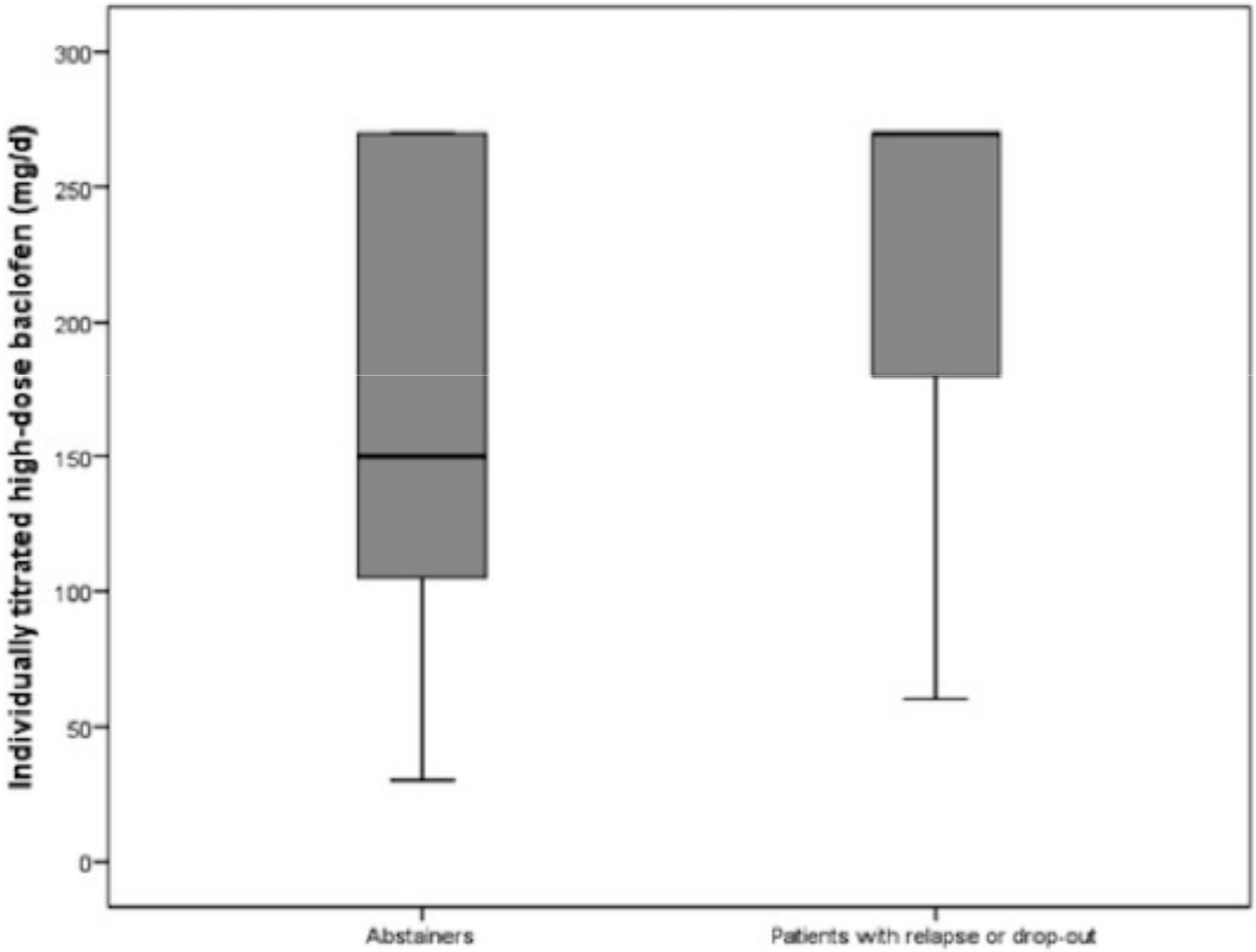


42.9% vs 14.3%
P = 0.037

82.9 vs 66.8 jours
P = 0.241

Distribution des doses individuelles

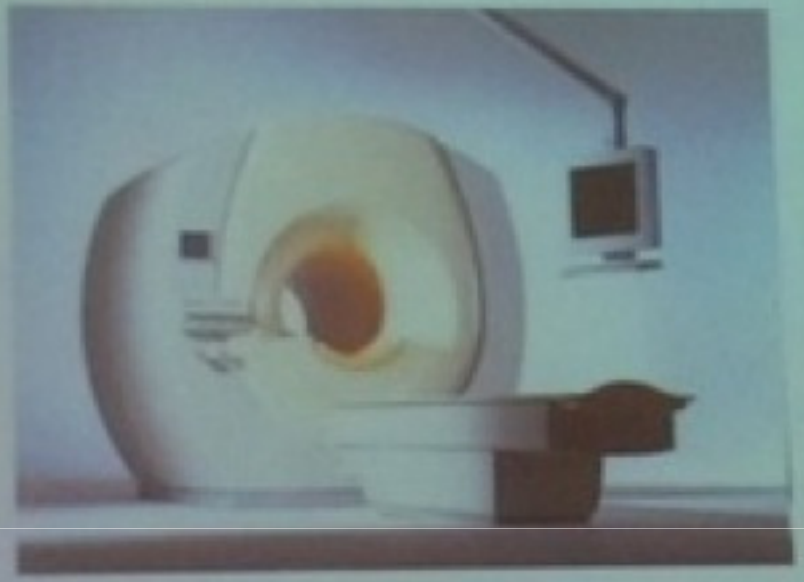
Un effet dose/réponse?

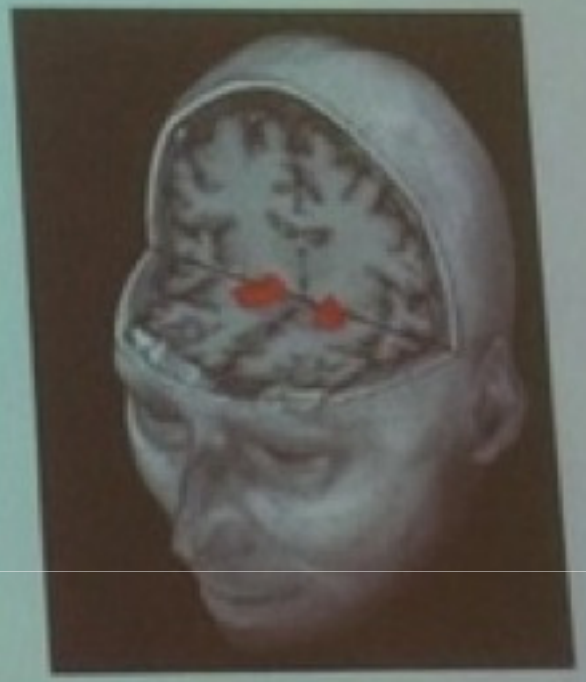


Dose Moyenne: 180mg/j

Événement indésirable	Placebo (%)	Baclofène (%)	Total (%)	p
Céphalées	7 (25%)	4 (14.3%)	11 (19.6%)	0.503
Fatigue	7 (25%)	13 (46.4%)	20 (35.7%)	0.162
Troubles du sommeil	4 (14.3%)	9 (32.1%)	13 (23.2%)	0.205
Faiblesse musculaire	3 (10.7%)	6 (21.4%)	9 (16.1%)	0.469
Vertiges	0 (0)	5 (17.9%)	5 (8.9%)	0.051
Troubles visuels	2 (7.1%)	5 (17.9%)	7 (12.5%)	0.422
Douleur musculaire	3 (10.7%)	0 (0)	3 (5.3%)	0.236
Fasciculations	1 (3.6%)	4 (14.3%)	5 (8.9%)	0.352
Infection, coup de froid	11 (39.3%)	1 (3.6%)	12 (21.4%)	0.002
Anxiété, dépression	2 (7.1)	3 (10.7%)	5 (8.9)	1.00
Troubles gastro-intestinaux	3 (10.7%)	1 (3.6%)	4 (7.1)	0.611
Urgence	0 (0)	4 (14.3%)	4 (7.1)	0.111
Hypertension	2 (7.1)	3 (10.7%)	5 (8.9)	1.00
Picotements	0 (0)	3 (10.7%)	3 (5.3)	0.236
Douleurs diverses	8 (28%)	4 (14.3%)	12 (21.4)	0.329

FMRI CUE-REACTIVITY





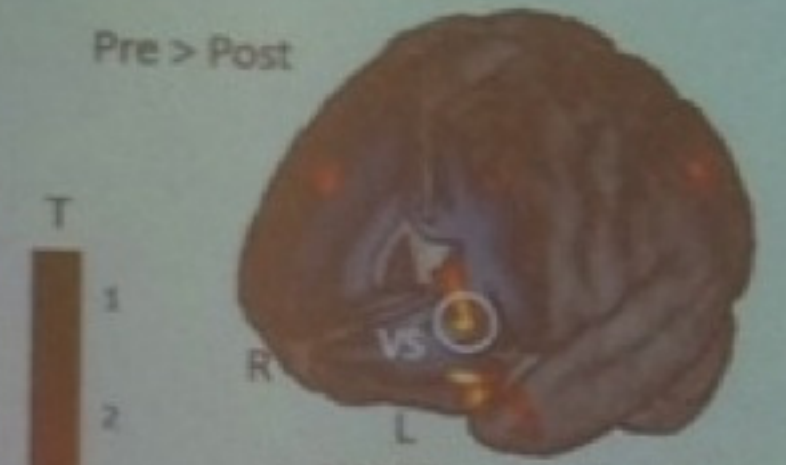
+

CHAR

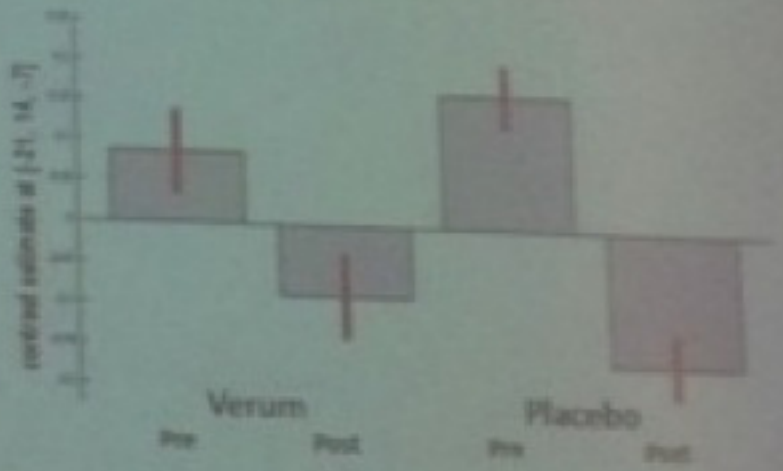
FMRI CUE-REACTIVITY

CHARITÉ

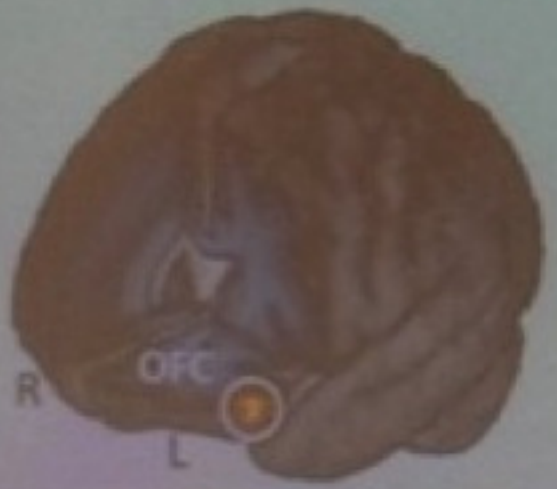
Pre > Post



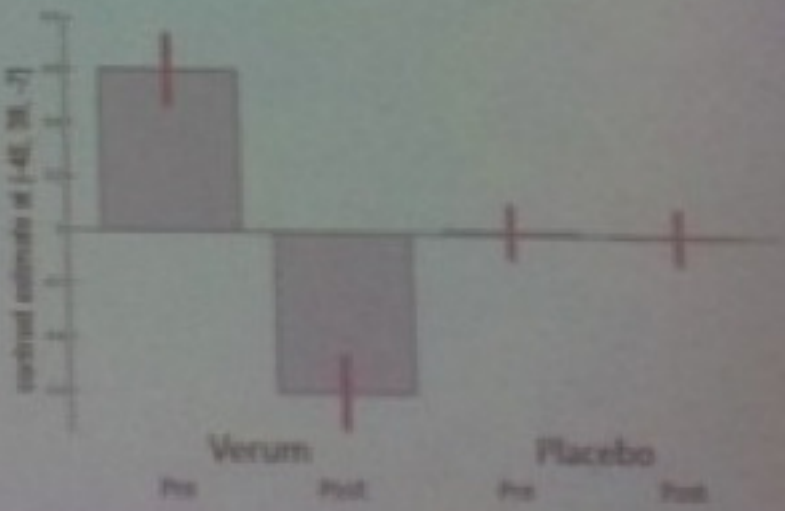
p = .039 FWE corrected for whole brain



Verum (Pre>Post) > Placebo (Pre>Post)



p = .006 FWE corrected for OFC-ROI



Beck et al., in preparatio

Résumé

- Le baclofène à haute dose est efficace pour maintenir une abstinence quand la dose est adaptée à chaque cas,
- Le baclofène est très bien toléré,
- Il ne crée aucune dépendance,
- L'efficacité semble indépendante d'un effet dose,
- Le dosage doit être adapté individuellement, avec une étroite surveillance

Questions

- Il faut reproduire ces résultats,
- Il faut rechercher s'il existe des sous-types de dépendance à l'alcool qui répondent mieux ou moins bien au baclofène,
- Rôle de la composition (??),
- Rôle du dosage,
- Question de la réduction de la consommation d'alcool.