

RESUME DU PROTOCOLE BACLOVILLE

Titre	Traitement de l'alcoolisme - Essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double insu pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo (BACLOVILLE)
Investigateur Coordinateur	Pr Philippe Jaury Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine Département de Médecine Générale Paris
Responsable scientifique	Pr Claire Le Jeune Hôpital Hôtel Dieu Service de Médecine Interne Paris
Durée de l'étude	20 mois
Durée de participation par patient	1 an (14 mois pour les patients sous baclofène et souhaitant l'arrêter au bout d'un an).
Objectifs de l'étude	Objectif principal L'objectif principal de cette étude est de montrer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo, sur la proportion des patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle, selon les normes de l'OMS. Les objectifs secondaires sont : <ul style="list-style-type: none">• de décrire la distribution des posologies efficaces du baclofène ; les études publiées montrent que la posologie moyenne serait d'environ 140mg par jour sans rapport a priori avec le poids du patient. Les études animales montrent une posologie optimale de 3mg/kg.• d'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 et ce qui est dû à la potentialisation alcool-baclofène.• de mieux caractériser les patients alcooliques pour lesquels cette molécule est efficace :<ul style="list-style-type: none">- par l'utilisation de l'échelle anxiété/dépression HAD qui a une sensibilité de 82% et une spécificité de 74% pour la dépression et une sensibilité de 78% et une spécificité de 74% pour l'anxiété (11).- par celle du craving (Obsessive Compulsive Drinking Scale).- par l'utilisation du DSM-IV pour la dépendance.• de décrire l'évolution des patients sous traitement du point de vue de la consommation totale d'alcool, de la consommation moyenne mensuelle, du nombre de jours d'abstinence, du nombre de "heavy drinking days".• d'analyser la quantité cumulée d'alcool absorbée pendant le dernier mois de traitement• d'évaluer la qualité de vie sous traitement (SF36).• d'étudier l'évolution de la biologie, notamment hépatique, comparativement à la déclaration faite par le patient par rapport à sa réponse au traitement.
Méthodologie	Essai pragmatique, thérapeutique, prospectif, multicentrique et national en milieu ambulatoire sur 1 an. Essai randomisé en double insu contrôlé baclofène versus placebo
Nombre de patients	320 patients

<p>Critères d'inclusion et de non inclusion</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool (consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois (au moins deux fois par mois) selon les normes OMS : c'est-à-dire : chez la femme plus de 40g par jour ou 280g par semaine ou plus de 40g en une fois ; chez l'homme plus de 60g par jour ou 420g par semaine ou plus de 60g en une fois (cf. annexe 2)) et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque. • Y compris patiente en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace). • Volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée. • Non sevré ou sevré depuis moins d'un mois. • N'ayant pas pris de traitements ayant l'AMM pour le maintien de l'abstinence (acamprosate ((Aotal®), naltrexone (Revia®)) et la prévention des rechutes (disulfiram (Esperal®)) depuis au moins 15 jours. • Patient informé sur la possibilité de somnolence en relation avec le traitement et sur les risques associés à la conduite de véhicules (motorisés ou non), à l'utilisation de machines (y compris lors d'usage domestique ou des loisirs) et à l'exécution des tâches nécessitant attention et précision. <p>Critères de non-inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient sous baclofène ou ayant pris du baclofène. • Patiente enceinte, allaitante, ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. • Patient ayant une porphyrie. • Patient ayant une maladie de Parkinson. • Patient ayant une pathologie psychiatrique grave (psychose, notamment schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance. • Patient ayant une pathologie organique suffisamment grave pour ne pas permettre son inclusion dans l'étude selon l'avis de l'investigateur. • Patient sans domicile fixe. • Patient sans couverture sociale. • Patient en injonction thérapeutique. • Patient en incapacité majeure (tutelle/curatelle) • Patient incapable de tenir correctement le carnet de suivi, ne pouvant s'engager à un an de suivi. • Patient présentant une contre-indication à la prise de baclofène (intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé).
<p>Traitement de l'étude</p>	<p>Baclofène commercialisé sous le nom de Lioresal®.</p>
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Présélection des sujets</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identification par chaque médecin généraliste de patients éligibles dans sa file active. - Patients en attente et en demande. <p>Inclusion définitive</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après signature du consentement par le patient, - Les médicaments seront gérés par chaque médecin investigateur. <p>Suivi des volontaires après inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suivi sur un an avec 2 consultations le premier mois et le dernier mois, et une fois par mois les autres mois. - En début d'étude une augmentation très progressive des doses par palier de 5 mg (Cf. annexe 12) est prévue en fonction de l'efficacité et de la tolérance

	<p>notamment de la somnolence contre laquelle le patient est mis en garde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaliser un appel téléphonique ou une consultation tous les 15 jours pendant la phase de croissance du traitement, lorsque la dose prescrite est supérieure à 200mg/jour. - A chaque consultation, le questionnaire d'auto-évaluation de consommation est analysé avec le patient (carnet de suivi) et les données manquantes sont recherchées et complétées. - EVA du « craving » est également réalisée chaque mois. - Un bilan biologique: γ GT, CDT, transaminases et numération formule sanguine est réalisé en début d'étude, à 6 mois et en fin d'étude pour évaluer de façon indirecte la poursuite de l'intoxication alcoolique (critère secondaire). - A chaque visite les données de tolérance sont recherchées et consignées - De même à la première consultation au 3^{ème}, au 6^{ème} et 12^{ème} mois des échelles d'anxiété, de dépression, du craving et de la qualité de vie sont remplies - A la 1^{ère} consultation, au 3^{ème} et 12^{ème} mois, l'auto-questionnaire Epibaclo sera rempli par le patient. - Il sera précisé au patient de ne jamais arrêter brutalement le traitement. - A la fin de l'étude, après la levée d'insu, les patients qui étaient sous baclofène et souhaitant l'arrêter seront suivis (recueil téléphonique) pendant le mois qui suivra l'arrêt total du baclofène, avec un recueil des EIG pendant toute cette période.
Critères d'évaluation	<p>Critères d'évaluation principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> -La consommation d'alcool à un an mesurée selon les normes OMS (unités d'alcool (UA) de 10 g : cf. annexe 2) avec la présence d'une abstinence ou d'une consommation à faible niveau de risque pendant tout le 12^{ème} mois selon les critères de l'OMS. -Comme pour la majorité des études concernant l'alcool l'évaluation se fera sur le déclaratif du patient (CDA avec auto-questionnaire).
Analyse statistique	<p>Une analyse statistique des deux groupes sera effectuée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données quantitatives seront exprimées sous forme de moyenne \pm écart type ou de médiane avec son intervalle interquartile, et sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives. - Le critère principal d'évaluation, c'est-à-dire le pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle à un an, sera comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-2. <p>Pour l'ensemble des autres critères, les comparaisons de moyennes seront effectuées par un test t de Student ou si besoin par un test de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentage seront réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par le test exact de Fischer. Rappelons que dans une perspective pragmatique, les patients souhaitant arrêter le protocole pour manque d'efficacité ou pour intolérance seront comptabilisés comme un échec de même que les perdus de vue. Tout sera mis en œuvre pour éviter les perdus de vue.</p>