



BACLOVILLE

**EFFICACITE CLINIQUE DU BACLOFENE HAUT DOSAGE
DANS LA REDUCTION DE CONSOMMATION D'ALCOOL
CHEZ LES BUVEURS A HAUT RISQUE**

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01604330)

Investigateur Coordinateur : P.JAURY (Département de Médecine Générale/ Paris Descartes)

Comité Scientifique: J.R.Le Gall, A.Benyamina, R. de Beaurepaire, H.Falcoff. S.Sidorkiewicz.

Comité de Surveillance Indépendant: N.Simon, J.B.Trabut, L.Moachon.

Responsable Scientifique: C.Le Jeune.

Méthodologistes/statisticiens: R.Porcher, L.Rigal, E.Perrodeau (J.Coste).

Unité de Recherche Clinique Paris Centre: J.M.Treluyer (Chef de Projet : S.Poignant),

ARC: A.Bruneau, A.Clabaux.

Logistique Pharmaceutique (AGEPS) Chef de Projet S.Manin.

Promoteur: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Chef de Projet Y.Vacher).

Financement: Ministère de la Santé et JPM (donateur privé).

LIENS D'INTERETS

Bouchara-Recordati/Ethypharm/
Novartis/Polpharma/Sanofi

BACLOVILLE



- Bacloville est une étude multicentrique (60 centres) nationale, pragmatique, thérapeutique, randomisée, en double aveugle **en soins primaires** évaluant l'efficacité et la sécurité du baclofène haut dosage versus placebo **pendant 1 an**.
- Avec un promoteur institutionnel (l'Assistance Publique des Hopitaux de Paris) et un donateur privé.
- Bacloville a été conçue comme une étude pragmatique pour la réduction des risques.
- L'étude a commencé en juin 2012 et le dernier patient a été inclu (sur 320) en juin 2013.
- Il a terminé l'étude en aout 2014.
- La base des données a été fermée en octobre 2015 et la levée d'aveugle a été faite en aout 2016.
- Sont présentés ici les premiers résultats: quelques caractéristiques des patients inclus , le diagramme de flux **et le critère de jugement principal**.
- Les critères de jugements secondaires , la sécurité et la tolérance ne sont pas disponibles.

OBJECTIFS (1)



PRINCIPAL:

- L'objectif principal de cette étude est de montrer l'efficacité du baclofène le 12^{ème} mois comparé au placebo, sur la proportion des patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle, selon les recommandations de l'OMS.
- Selon les déclarations écrites du patient (carnet de suivi).
- Le faible niveau de risque étant une consommation de 20 g maximum par jour pour une femme et de 40 g pour un homme (OMS).

OBJECTIFS (2)



SECONDAIRES :

- **Description** de l'évolution des patients 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".
- **Caractérisation** des patients ayant des problèmes d'alcool pour lesquels cette molécule est efficace :
 - - par l'utilisation de l'échelle HAD (partie anxiété).
 - - par celle du craving (Obsessive Compulsive Drinking Scale).
 - - par l'utilisation du DSM-IV pour la dépendance.
 - - par les variables biologiques.
- **Consommation** d'alcool évaluée par l'investigateur durant le 12ème mois.
- **Caractérisation** des patients ayant des problèmes d'alcool pour lesquels cette molécule est efficace.
- **Détermination** de la posologie optimale du baclofène .

OBJECTIFS (3)



SECURITE ET TOLERANCE:

- Les effets indésirables (classification internationale MedDRA).
- Tolérance biologique.
- L'échelle HAD (dépression).

CRITERES D'INCLUSION (1)



- Tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool,
- avec consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois selon les recommandations OMS :
 - - 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,
 - - et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque,
- volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée.

CRITERES D'INCLUSION (2)



- Patient 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 par rapport
 - - 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.

CRITERES DE NON INCLUSION



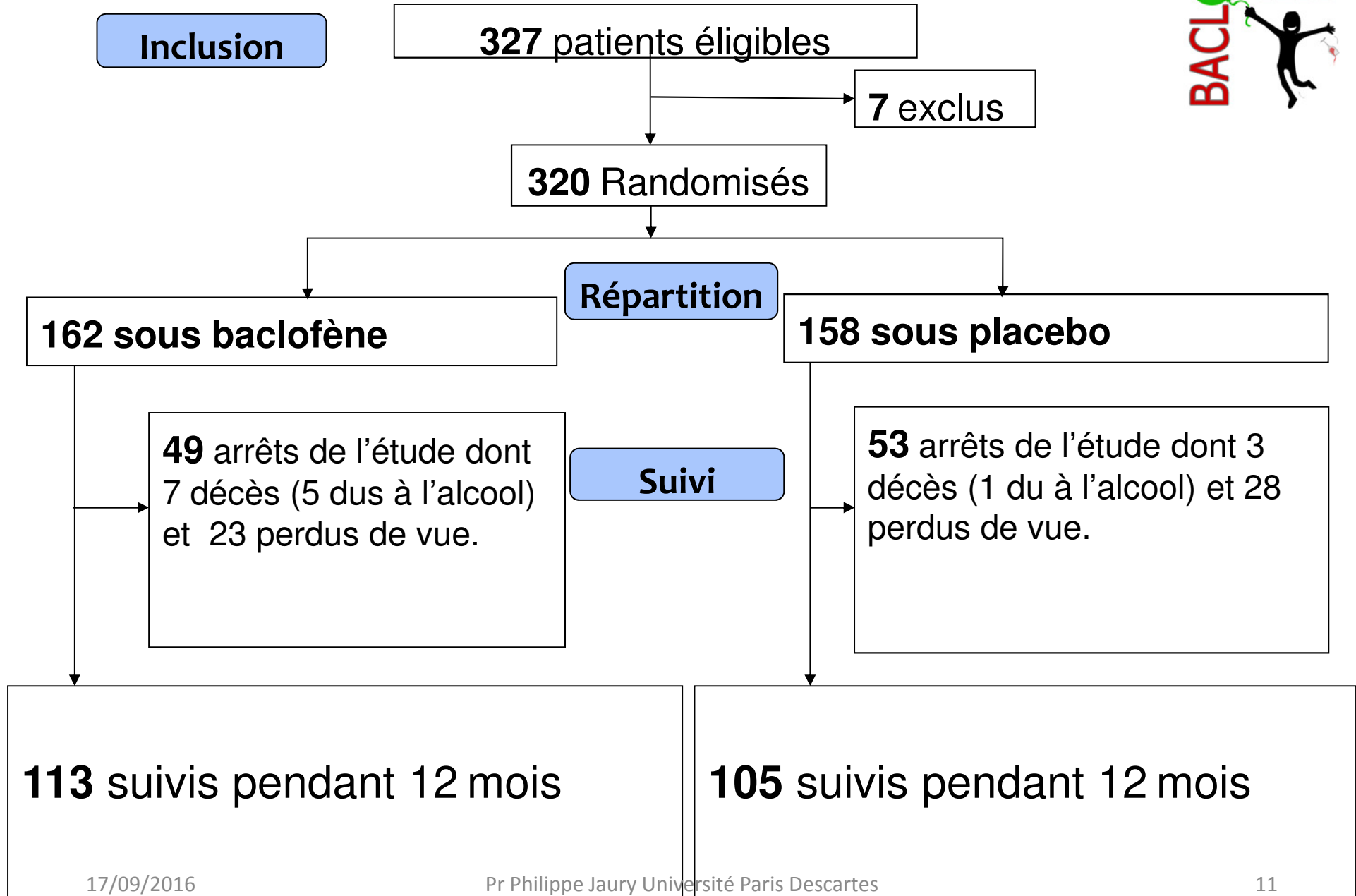
- Patient prenant du baclofène ou ayant déjà pris du baclofène.
- Patiente enceinte, allaitant, ou pouvant être enceinte en l'absence de contraception efficace.
- Patient avec une pathologie psychiatrique sévère (psychose, schizophrénie et troubles bipolaires) qui pourrait compromettre l'observance. C'est l'investigateur qui décide.
- Patient avec une pathologie organique sévère pouvant compromettre le suivi. C'est aussi l'investigateur qui décide.
- Patient SDF.
- Patient sans couverture sociale.
- Patient incapable de remplir correctement le carnet de suivi pendant un an.

SCHEMA THERAPEUTIQUE



- Le produit a été donné pour un maximum de 52 semaines consécutives.
- Les 3 premiers jours, les patients recevaient le produit à la dose de 5 milligrammes 3 fois par jour (mais cela pouvait être en 4, voire 5 prises).
- La dose maximum autorisée était de 300 mg/j.
- L'augmentation des doses était libre même s'il y avait un schéma proposé.
- Il n'était pas nécessaire d'arrêter de boire.
- En cas d'intolérance il était possible de diminuer et éventuellement de réaugmenter plus lentement.

DIAGRAMME DE FLUX



Quelques caractéristiques des patients



- *Moyenne d'âge* = 48 ans (23-65)(48 dans les 2 bras).
- *Hommes* = 70%. (baclofène 71%/placebo 69%).
- *Moyenne journalière de consommation d'alcool*:
 - 12,8 unités d'alcool/jour (bras baclofène).
 - 12,9 unités d'alcool/jour (bras placebo).
- *Cannabis* (régulier) : 27 patients.
- *Cocaïne* (régulier): 4 patients.
- *Héroïne* (régulier) : 2 patients.
- *Buprénorphine* : 20 patients (11/9).
- *Méthadone* : 17 patients (11/6).
- *Addictions comportementales* :23 patients.

les trajectoires des patients



- **L'histoire familiale et les traumatismes– %**
 - problèmes d'alcool dans la famille 61.9%
 - traumatisme dans l'enfance ou l'adolescence 31.8%
- **Trajectoires de l'usage d'alcool:**
 - Age de la première boisson–médiane (IQR) 16.0 (14.0 – 18.0)
 - Age de la première ivresse– médiane (IQR) 17.0 (15.0 – 20.0)
 - Age de la consommation régulière–médiane(IQR)25.0 (20.0 – 35.0)
 - Age de la perte de contrôle– médiane (IQR) 35.0 (27.0 – 41.0)
 - Age de la prise de conscience– médiane (IQR) 37.0 (30.0 – 45.0)

Analyse du critère de jugement principal



- Le critère principal de jugement est la consommation moyenne journalière durant le 12ème mois avec le succès défini comme la consommation à bas risque (voire l'abstinence).
- L'analyse est faite en ITT (Intention de Traiter).
- Les patients recevant du baclofène en ouvert pendant l'étude sont considérés comme des échecs.
- Les patients décédés pendant l'étude sont considérés comme des échecs si leur décès peut être attribué à l'alcool ou à l'étude.
- En cas d'information manquante au sujet de la consommation d'un patient, les données sont imputées.

Résultat du critère de jugement principal (avec imputations).

- Comparaison du baclofène vs placebo prenant en compte la corrélation intra-centre, 95% CI = intervalle de confiance à 95%

	Baclofène (162)	Placebo (158)	différence absolue (95% CI)		Rapport des risques (95% CI)	
Avec imputation des données	56.8%	35.8%	20.9%	(8.1 ; 33.8)	1.59	(1.17 ; 2.15)

Le Test de Wald pour l'estimation combinée du rate ratio donne **P = 0.003**.

- 3 analyses de sensibilité confirment cette conclusion.





- Un grand remerciement pour tous les patients, les médecins généralistes et les autres investigateurs de Bacloville.
- Merci à la SFTG.
- Sans oublier AUBES et JPM.
- Le RESAB, l'Association Baclofène et l'Association Olivier Ameisen .
- **Et bien sur un grand merci au Pr Olivier Ameisen† sans qui nous ne serions pas la aujourd'hui.**
- **ET MERCI POUR VOTRE ECOUTE**



		Baclofene		Placebo	RR [95% CI]
	N	% success	N	% success	
Complete cases	61	39.3	78	15.4	2.56 [1.28; 5.12]
Sensitivity 1	162	24.8	158	9.9	2.49 [1.44; 4.31]
Sensitivity 2	162	27.7	158	12.2	2.28 [1.42; 3.66]
Primary analysis	162	56.8	158	36.5	1.56 [1.15; 2.11]

