

Le point sur le baclofène
Données de la littérature sur
l'efficacité

Pr F. PAILLE

Nancy

Liens d'intérêt

Essais cliniques	Lundbeck
Interventions ponctuelles : activités de conseil	D&A pharma, Ethypharm, Indivior, Lundbeck
Conférences : invitations en qualité d' intervenant	Bouchara, Indivior, Lundbeck, Merck Serono
Conférences : invitations en qualité d' auditeur	Lundbeck

Baclofène (Liorésal[®], Baclofène Zentiva[®])

Agoniste du récepteur GABA-B.

■ **Essais cliniques contrôlés : 13**

Etudes de qualité très différente

. Différences méthodologiques

. Doses très variables(30 à 300 mg/j)

Résultats discordants

- **Les études observationnelles** ont montré qu'il peut être nécessaire d'utiliser des posologies élevées avec une personnalisation (doses, répartition) en fonction du craving.

Evaluation scientifique reste de faible niveau de preuve

Cette revue se limite :

- Aux données d'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool (sevrage exclu)
 - Aux données des études randomisées, contrôlées en double aveugle, seules garantes d'une objectivité suffisante compte-tenu de l'impact médiatique sur l'effet placebo
- => Suivis de cohorte, essais ouverts ou cas cliniques exclus

Une recherche systématique de ces études réalisées avec le baclofène a été faite dans la littérature internationale.

13 études cliniques contrôlées dont les résultats ont été publiés ont été retenues.

Seuls des essais baclofène vs placebo sont disponibles.

Pas d'études comparatives contre des produits disposant d'une AMM.

Addolorato G et al. *Alcohol Alcohol*. 2002 Sep-Oct;37(5):504-8

Addolorato G et al. *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1915-22.

Addolorato G et al. *Alcohol Alcohol*. 2011 May-Jun;46(3):312-7.

Beraha EM et al. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec;26(12):1950-1959.

Garbutt JC, et al. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Nov;34(11):1849-57.

Hauser P et al. *Addiction*. 2017 Jul;112(7):1173-1183.

Jaury P. *Bull Acad Natle Méd*. 2017; 201(7): séance du 7 octobre 2017.

Krupitsky EM et al. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(6):53-62.

Leggio L et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(1):233-43

Morley KC et al. *Alcohol Alcohol*. 2014 Nov;49(6):654-60.

Müller CA et al. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1167-77.

Ponizovsky AM et al. *J Subst Abuse Treat*. 2015 May;52:24-30.

Reynaud M et al. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jul 1;52(4):439-446.

Analyses portant sur les critères principaux de jugement

Maintien de l'abstinence

Toutes les études ont concerné des patients AD

3 études sont positives sur le critère principal (% patients abstinentes) :

- Addolorato (2002, 2007) - dose = 30 mg/j
- Müller (2015) - dose moyenne = 180 mg/j (30 à 270 mg/j).
- Ces 3 études (179 patients) ont mis en évidence un effet significatif du baclofène sur le pourcentage de patients abstinentes pendant les études (1 à 3 mois). Les pourcentages de patients abstinentes sous baclofène ont été respectivement de 70 % - 71 % - 68 % et sous placebo de 21 % - 29 % - 24 %

8 études (941 patients) sont négatives sur leur critère principal de jugement :

- pourcentage de patients abstinentes au cours de l'étude (Reynaud, 2017)
- pourcentage ou nombre de jours d'abstinence (Addolorato, 2010 ; Garbutt, 2010 ; Ponizovsky, 2015 ; Krupitsky, 2015 ; Hauser, 2017 ; Leggio , 2015)
- délai de 1^{ère} rechute (Morley, 2014 ; Beraha, 2016)

Abstinence et réduction de consommation

Jaury (2016) - Bacloville

320 patients, dépendants ou non, sevrés ou non avant la mise sous baclofène

Critère principal de jugement = pourcentage de patients abstinents ou ayant fortement réduit leur consommation pendant le 12^{ème} mois de l'étude

56,8 vs 35,8 % (RR = 1,59 – 95%CI:1,17;2,15)

Leggio (2015)

Etude pragmatique. 30 patients alcool-tabagiques

Objectif principal = évaluer l'efficacité du baclofène sur la consommation conjointe d'alcool et de tabac.

Possibilité d'avoir des objectifs différents selon ces produits (arrêt ou réduction).

Pour l'alcool seul : aucune différence significative entre les groupes baclofène et placebo sur la durée de l'abstinence, sur le % de jours de consommation et le nombre de verres par jours de conso, différence significative sur le % de HDD

Analyse des critères de jugement secondaires

- Les 3 études qui ont montré une efficacité sur l'abstinence ont aussi mis en évidence des différences statistiquement significatives au profit du baclofène sur des critères secondaires de réduction de consommation :
 - durée d'abstinence cumulée
 - consommation moyenne par jour (nombre de verres ou g/j)
 - Aucune des autres études n'a mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport au placebo sur les autres critères de consommation évalués
 - consommation moyenne par jour
 - pourcentage ou nombre de jours de forte consommation
- sauf
- *Leggio (2015)* : résultats discordants, négatifs sur le critère d'abstinence, sur le % de jours de consommation et le nombre de verres par jours de conso, positifs sur le % de HDD
 - *Jaury (2017)* : principaux critères secondaires de consommation en faveur du baclofène, sans atteindre la significativité, sauf pour la moyenne des jours d'abstinence

Résultats discordants expliqués au moins en partie par des méthodologies différentes

- Patients dépendants ou non
- Sevrés d'alcool avant mise sous baclofène ou non
- Nombre de patients : 30 à 320
- Consommations d'alcool d'importance variable (allant du simple au triple)
- Soutien psychosocial variable pouvant rendre moins visible l'effet du médicament s'il est important
- Posologies de baclofène : 30 à 300 mg/j
- Pas de personnalisation des doses
- Critères de jugement plus ou moins contraignants : abstinence continue pendant plusieurs mois → réduction de consommation à la dernière évaluation

Les méta-analyses

Méta-analyses pour la réduction de consommation

Palpacuer, 2017 : calcul de la taille de l'effet de 5 molécules (nalméfène, acamprosate, naltrexone, baclofène et topiramate) sur la réduction de consommation chez des patients alcoolo-dépendants.

Critère principal de jugement : consommation moyenne d'alcool par jour.

Rose, 2018 : étude baclofène.

Critères de jugement : jours d'abstinence cumulée, taux d'abstinence, HDD, craving

Molécule	Nb d'études	Nb de patients	Posologie	Action sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Baclofène Palpacuer, 2017	1 Sur 13 disponibles actuellement	39	30 mg	TAC HDD Nbre jours non conso	-1,00 (95% CI:-1,80;-0,19) 0,03 (95% CI:-0,33;0,39) -0,08 (95% CI:-0,44 ; 0,27)	Forte conso
Rose, 2018	6			HDD	-0,26 (95%CI:-0,68;0,15)	Toutes conso

Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modérée

0,8 ou plus : forte

Méta-analyses pour le maintien de l'abstinence

Pierce M (à paraître)

13 études retenues. Comparaison baclofène vs placebo, randomisées en DA, pendant une durée d'au moins 4 semaines : Addolorato, 2002 ; Addolorato, 2007 ; Beraha, 2016 ; Garbutt, 2010 ; Hauser, 2017 ; Jaury, NP ; Krupitsky, 2015 ; Leggio, 2015 ; Morley, 2014 ; Müller, 2015 ; Ponizovsky, 2015 ; Reynaud, 2017) + étude australienne non publiée (Morley, NP).

Critères de jugement retenus = critères d'abstinence

- ***Délai de reconsommation d'alcool*** = nombre de jours jusqu'au 1^{er} épisode de consommation d'alcool quelle qu'elle soit
- ***Pourcentage de jours d'abstinence*** = pourcentage de jours sans alcool pendant la durée du suivi
- ***Pourcentage de patients abstinentes à la fin de l'étude*** = patients abstinentes lors de la dernière évaluation sans préjuger de ce qui s'est passé lors des évaluations antérieures

Méta-analyses pour le maintien de l'abstinence

Molécule	Nb d'études retenues	Nb de patients	Posologie	Action sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Baclofène	8	852	Toutes doses	Décal de reprise d'alcool	0,42 (95% CI:0,19;0,64)	Toutes conso
	Pierce, non publié	6	Faibles doses		0,57 (95% CI:0,3;0,84)	
	3	508	Fortes doses		0,11 (95% CI:-0,07;0,28)	
	7	457	Toutes doses	% jours abstinence	0,21 (95% CI:-0,24;0,66)	Toutes conso
	8	1244	Toutes doses	% patients abstinents à la dernière évaluation	1,93 (95% CI:1,17;3,17)	Toutes conso
	5	424	Faibles doses		2,29 (95% CI:0,95;5,51)	
	5	874	Fortes doses		1,63 (95% CI:0,89;2,99)	

Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modérée

0,8 ou plus : forte

Méta-analyses pour le maintien de l'abstinence

Molécule	Nb d'études retenues	Action sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Baclofène Rose, 2018	6	Taux d'abstinence à la fin de l'étude	OR = 2,67 (95% CI:1,03;6,93)	Toutes conso
	6	Durée d'abstinence cumulée	0,03 (95%CI :-0,10;0,15)	
	11	Craving	-0,13 (95%CI :-0,36;0,09)	
	8	Anxiété	-0,03 (95%CI :-0,24;0,18)	

Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modérée

0,8 ou plus : forte

Molécules	Mécanisme d'action	Action sur récompense	Action sur conso	Taille de l'effet
Acamprosate	Inhibiteur glutamatergique	R-	Eviter reprise 1^{er} verre Eviter forte conso	0,36 0,07
Naltrexone	Antagoniste μ	R+	Eviter reprise 1 ^{er} verre Eviter retour à forte conso	0,12 0,19
Disulfirame	Dissuasion Effet antabuse		Eviter reprise du 1 ^{er} verre	0,58 (toutes études) 0,7 (Etudes ouvertes)
Nalméfène	Antagoniste μ Agoniste partiel κ	R+/R-	Réduire conso TAC HDD Fortes conso	0,36 0,33
Baclofène (RTU)	Agoniste GABA-B	R+/R-	Abstinence	0,42 Délai de reprise d'alcool 0,03* - 0,21** % jours abstinence

Taille de l'effet 0,2 : faible 0,5 : modéré 0,8 ou plus : fort

* Rose
** Pierce

Analyses complémentaires

Est-ce que le baclofène diminue le craving ?

Critère disponible dans 11 études (N = 1088 patients)

2 échelles, l'OCDS ou la PACS, principalement utilisées

Le craving a diminué de manière statistiquement significative par rapport au placebo dans 3 études (Addolorato, 2002, 2007 ; Reynaud, 2017)

BACLAD : pas de différence vs placebo sur le craving alors que le baclofène est supérieur au placebo pour maintenir l'abstinence

ALPADIR : le baclofène réduit plus le craving que le placebo (d = 0,41), sans traduction significative sur l'abstinence

Sous-groupes de patients ayant une consommation forte à très forte : augmentation de la taille de l'effet du baclofène sur le craving (d = 0,56) parallèlement à une augmentation de son effet sur la consommation (qui n'atteint toutefois pas la significativité)

Méta-analyse de Rose : DMS = -0,13 (95%CI :-0,36;0,09)

Existe-t-il une relation dose-effet ?

Intérêt pour l'utilisation pratique du baclofène + EI sédatifs dose-dépendants

Appréciée dans 3 études :

BACLAD. Les doses de baclofène ne diffèrent pas entre les patients abstinents et rechuteurs ($p=0,212$)

Beraha. Analyse post-hoc : pas de relation dose-effet pendant le traitement à forte dose. Sur l'ensemble du traitement, des doses + élevées de baclofène étaient associées à un délai + long de 1^{ère} rechute ($p = 0,022$)

Dans le groupe baclofène à fortes doses, les patients ayant rechuté avaient des doses plus faibles que les patients restés abstinents ($84,8 \text{ mg/j} \pm 6,9$ vs $102,4 \text{ mg/j} \pm 7,8$ – $p = 0,029$)

Etude IBIS. Analyse post-hoc : réduction du nombre de verres consommés par jour, par rapport au placebo, dans les 2 groupes baclofène, plus importante dans le groupe 60 mg/j que dans le groupe 30 mg/j

Existe-t-il une relation dose-effet ?

Méta-analyse de Pierce : les faibles doses font mieux que les fortes doses

Molécule	Nb d'études retenues	Nb de patients	Posologie	Action sur conso	Taille de l'effet
Baclofène	8	852	Toutes doses	Délai de reprise d'alcool	0,42 (95% CI:0,19;0,64)
Pierce, non publié	6	439	Faibles doses		0,57 (95%CI:0,3;0,84)
	3	508	Fortes doses		0,11 (95%CI:-0,07;-0,28)

Quelles sont les relations entre anxiété et baclofène ?

Dimension disponible dans 7 études.

Anxiété mesurée surtout par les échelles STAI, HAM-A ou HAD.

■ *Effet du baclofène sur l'anxiété :*

Amélioration de l'anxiété statistiquement significative par rapport au placebo dans une seule étude avec un suivi d'un mois (Addolorato, 2002)

Pas de différence significative dans l'autre étude positive sur la consommation (Müller, 2015)

Pas de différence dans les 5 autres études

Méta-analyse de Rose : -0,03 (95%CI :-0,24;0,18)

■ *Effet du baclofène sur la consommation des patients avec un trouble anxieux.* Etude post hoc sur 17 patients : effet significatif du baclofène sur le délai de rechute à 30 et 60 mg/j et sur la reprise du 1^{er} verre à la dose de 30 mg/j. Pas de différence sur les critères de consommation des patients non anxieux.

Est-ce que le baclofène améliore la qualité de vie ?

Cette importante dimension en termes de résultat n'est disponible que dans 2 études dont les résultats étaient négatifs sur les critères de consommation.

Ponizovsky : évaluation de la QoL (échelle Q-LES-Q) : pas de différence statistiquement significative entre baclofène et placebo après 3 mois de traitement à la dose de 50 mg/j.

ALPADIR : évaluation par l'échelle AIQoI9.

Pas de différence significative observée entre les 2 groupes.

Est-ce que le baclofène améliore la morbi-mortalité ?

Pas de données

Est-ce que le baclofène a un effet chez les patients cirrhotiques/porteurs de virus B/C ?

Addolorato (2007) : efficacité supérieure au placebo chez des patients cirrhotiques à la dose de 30 mg/j (OR = 6,3 ; 2,4 - 16,1)

Une étude post-hoc a montré que ce résultat était similaire dans un petit sous-groupe de 24 patients porteurs du VHC (Leggio, 2012)

Hauser (2017) : pas d'efficacité du baclofène à la dose de 30 mg/j chez 180 patients avec une hépatite C chronique

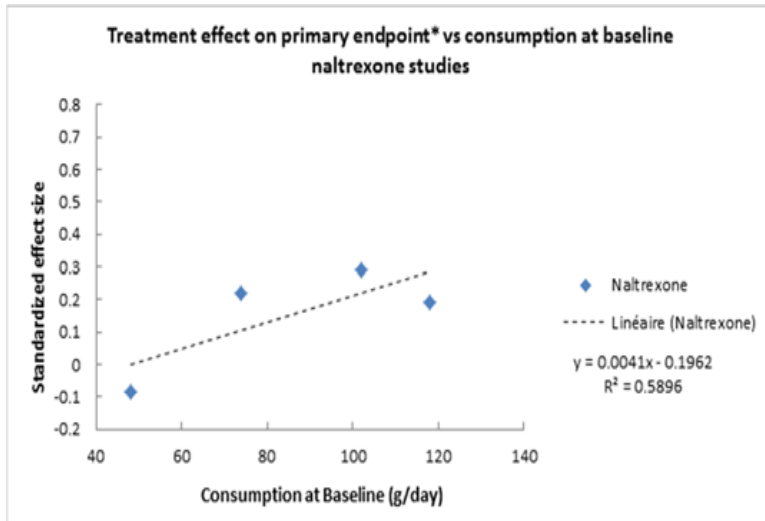
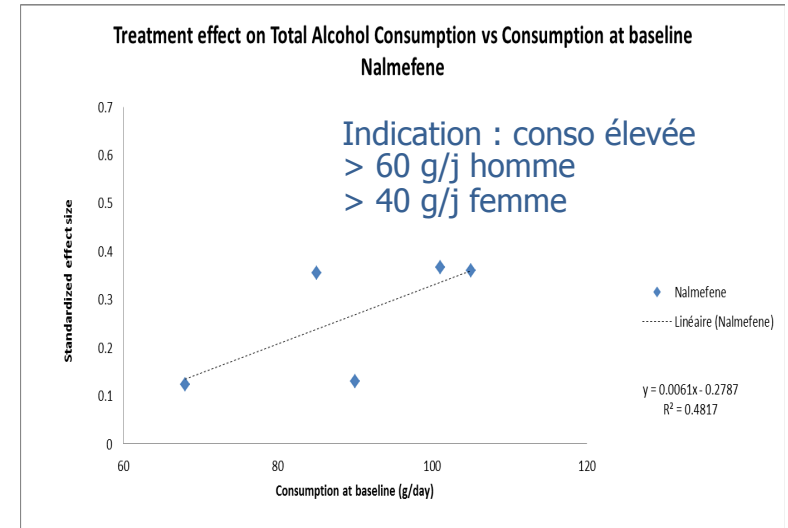
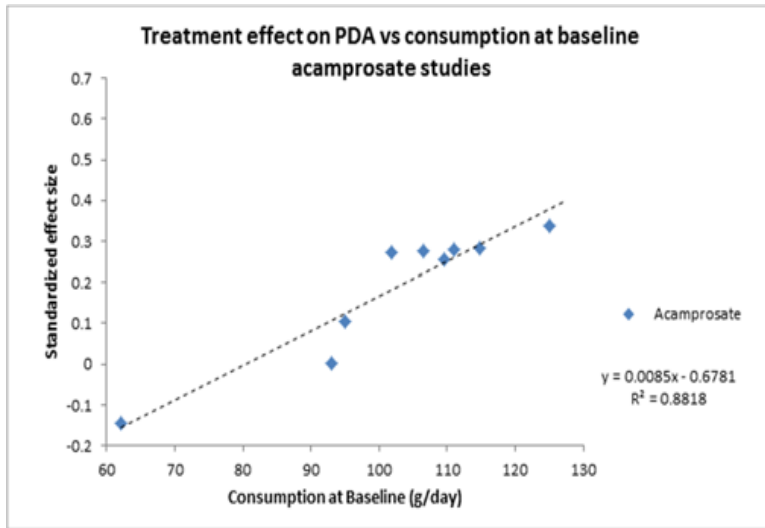
Y a-t-il des patients qui répondent mieux au baclofène ?

Comme pour tous les autres médicaments ayant une AMM (disulfirame exclu)

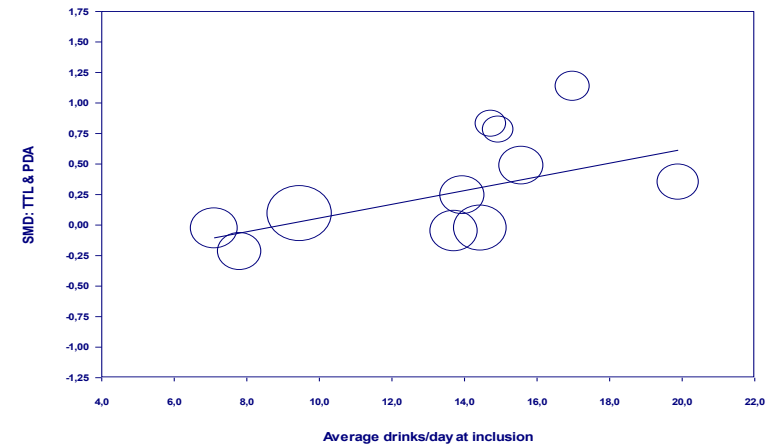
la taille de l'effet ↗ chez les patients ayant une consommation d'alcool élevée

Les patients qui ont le plus de mal à maintenir une abstinence bénéficient le plus des médicaments

Taille d'effet des médicaments et consommation d'alcool avant traitement



Meta-Regression: Average Daily Alcohol Intake at Inclusion (Random-effects)



Les médicaments sont d'autant plus utiles que la consommation d'alcool est importante
Recos EMEA, FDA : faire des études cliniques chez les patients forts consommateurs

Conclusion

- 13 études contrôlées disponibles, mais beaucoup de problèmes méthodologiques et le niveau de preuve concernant le baclofène reste faible
- Dans les conditions méthodologiques des études, l'efficacité apparaît faible à modérée selon les critères sur l'abstinence. A préciser pour la réduction de consommation (TAC, HDD)
- Permettre des conclusions scientifiques fiables et solides sur le baclofène et apporter les réponses concrètes indispensables à une utilisation pratique basée sur les preuves et raisonnée
=> essai clinique construit à partir des connaissances accumulées sur ce médicament et mené dans de très bonnes conditions méthodologiques, précisant clairement :
 - la population cible, les indications, les posologies
 - les possibilités de personnalisation du traitement
 - les critères de jugement
 - les méthodes utilisées pour la gestion des données manquantes
 - les méthodes statistiques utilisées
 - l'existence ou non de patients répondeurs...