



Publication originale de

Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, et al.

Alcohol and Alcoholism 2017;52:439-46.

denis.pouchain@free.fr

exercer 2018;142:163-5.

# Forte dose de baclofène chez les patients alcoolodépendants

## Alpadir, un essai randomisé versus placebo

*A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients. The Alpadir study*

### CONTEXTE

Le baclofène *per os* dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les contractures spastiques d'origine neurologique à la posologie de 30 à 80 mg/j. En 2005, puis en 2008, Olivier Ameisen, cardiologue alcoolodépendant consommant au moins 250 g d'alcool par jour (décédé en 2013), a publié l'étude de son propre cas, puis un best-seller dans lesquels il affirmait avoir guéri son addiction grâce au baclofène à une posologie quotidienne variant de 120 à 270 mg/j pendant neuf mois<sup>1,2</sup>. D'un point de vue méthodologique, sa première publication n'était pas une vraie « étude de cas », mais plutôt une auto-étude de cas, avec tout ce que cela peut comporter de biais. Ces publications ont suscité un immense espoir chez les patients ayant des problèmes avec l'alcool et chez les psychiatres, généralistes et addictologues particulièrement investis dans la prise en charge de ces patients. Imprégnés d'espérances, ces médecins se sont mis à prescrire ou à proposer du baclofène à posologies hors AMM à leurs patients. À titre d'exemple, entre 2009 et 2015, 77 % des 277 000 installations de baclofène ont eu lieu hors indication neurologique<sup>3</sup>. En 2014, le développement de ce phénomène, et le lobby des associations de patients « soldats », de l'industrie pharmaceutique et des médecins « croisés » ont

amené l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) à octroyer une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) au baclofène dans cette indication (avec son remboursement). Par ailleurs, en 2012, en l'absence de données scientifiques solides sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du baclofène à forte dose, l'ANSM a exigé puis autorisé la mise en place de deux essais randomisés, l'un en médecine générale (Bacloville) et l'autre en milieu hospitalier. L'objectif d'Alpadir était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du baclofène à la posologie cible de 180 mg/j sur le maintien de l'abstinence à cinq mois et la réduction de la consommation d'alcool chez des patients alcoolodépendants préalablement sevrés.

### MÉTHODE

Essai randomisé en double insu *versus* placebo d'une durée de six mois conduit dans 39 centres hospitaliers français. Les patients ambulatoires inclus étaient alcoolodépendants (selon le DSM-IV), avaient déjà tenté un sevrage au moins une fois dans leur vie et étaient totalement abstinentes depuis trois à quatorze jours à la suite d'un sevrage volontaire et encadré avant la randomisation. Les critères de non-inclusion étaient nombreux et médicalement ou sociologiquement légi-



times. Les patients inclus ont été randomisés soit dans le groupe baclofène progressivement titré à la posologie cible de 180 mg/j (9 comprimés), soit dans le groupe placebo selon la même séquence : 7 semaines de titration, 17 semaines de traitement de maintenance à la posologie maximum tolérée atteinte, puis 2 semaines d'arrêt progressif. La dernière visite avait lieu 4 semaines après l'arrêt définitif du traitement. La consommation antérieure d'alcool en g/j pendant le mois précédant le sevrage a été recueillie selon les déclarations du patient à l'inclusion.

Le critère de jugement principal était l'abstinence complète pendant vingt semaines consécutives entre le premier jour de la cinquième semaine de titration (J29) et la fin de la période de maintenance à une posologie  $\geq 90$  mg/j (J168). Les principaux critères secondaires étaient la réduction de la consommation d'alcool (en g/j par rapport à l'inclusion) et le nombre de jours sans alcool pendant les vingt-huit derniers jours du traitement de maintenance. Les autres critères secondaires étaient le *craving* (pulsion incontrôlable de boire de l'alcool), mesuré par l'échelle validée OCDS<sup>4</sup>, et diverses échelles de dépression, d'anxiété et de qualité de vie.

L'analyse statistique principale a été faite dans la population ayant pris au moins une dose du traitement alloué et ayant fourni au moins une donnée sur la consommation d'alcool dans l'autorecueil de données. Les données manquantes ont été principalement imputées selon la méthode d'imputation multiple (la consommation moyenne d'alcool indiquée par les patients du groupe placebo à chaque visite était attribuée aux patients avec données manquantes à cette visite dans les deux groupes). Tous les patients sortis d'essai avant J29 ont été considérés comme des échecs. Sur la base d'une hypothèse de 25 % d'abstinence dans le groupe placebo et de 45 % dans le groupe baclofène avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral  $< 5$  %, il fallait inclure 158 patients dans chaque groupe. Pour le critère principal, l'analyse a été faite avec un modèle

de régression logistique ajusté sur la consommation d'alcool à l'inclusion et sur le centre investigateur.

## RÉSULTATS

Sur 323 patients éligibles, 320 ont été randomisés (baclofène = 158 ; placebo = 162). Leurs caractéristiques étaient similaires à l'inclusion : âge moyen de 49 ans, ancienneté moyenne de l'alcoolodépendance de quatorze ans, consommation d'alcool de  $100 \pm 70$  g/j et 17 jours  $\pm 10$  par mois avec forte consommation. Sur les 320 patients inclus, 130 (41 %) sont prématurément sortis de l'essai, en moyenne au 156<sup>e</sup> jour, principalement par retrait du consentement dans le groupe baclofène et inefficacité dans le groupe placebo. En termes de posologie cible, 65,6 % des patients ont atteint 180 mg/j dans le groupe baclofène *versus* 88,8 % dans le groupe placebo pour une posologie de maintenance moyenne de 153,5 mg/j.

Dans l'analyse sur le critère principal, 18 (11,9 %) des patients du groupe baclofène ont été abstinentes pendant 20 semaines consécutives *vs* 17 (10,5 %) dans le groupe placebo (*odds ratio* [OR] = 1,20 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95] = 0,58-2,50 ;  $p = 0,62$ ). Une réduction de la consommation quotidienne d'alcool a été observée à six mois dans les deux groupes : 5,5 verres dans le groupe baclofène *versus* 4,5 verres dans le groupe placebo. Cette différence n'était ni significative ( $p = 0,10$ ) ni cliniquement pertinente (1 verre, soit 10 g en moins sur  $100 \pm 70$  g/j à l'inclusion). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes en termes de jours mensuels de forte consommation d'alcool ( $p = 0,23$ ). Enfin, en termes de *craving*, il y a eu une différence significative sur l'échelle OCDS (2,86 points ;  $p = 0,02$ ) en faveur du groupe baclofène, avec une taille d'effet évaluée à 0,41 correspondant à une efficacité considérée comme faible.

Enfin, il y a eu une différence en défaveur du baclofène sur la plupart des effets indésirables cliniques, en particulier la somnolence (OR = 2,67 ; IC95 = 1,65-4,31), les troubles du som-

meil (OR = 1,47), la fatigue (OR = 1,20) et les vertiges et étourdissements (OR = 2,97 ; IC95 = 1,66-5,30).

## COMMENTAIRES

Alpadir est un des deux essais randomisés en double insu censés argumenter une future AMM (exclusivement française) du baclofène chez les patients ayant des problèmes avec l'alcool. Malgré un essai méthodologiquement bien conçu et relativement bien conduit dans cette population particulièrement instable (41 % de sorties d'essai prématurées), les résultats sur les trois principaux critères d'efficacité : abstinence complète pendant cinq mois, consommation quotidienne d'alcool et nombre de jours avec forte consommation par mois, montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre les groupes avec une tolérance en défaveur du baclofène. Afin de masquer leur déception, les auteurs insistent sur l'efficacité du baclofène sur le *craving*. Cependant, comme il n'y a pas de bénéfice significatif sur le critère principal, il faut considérer ce résultat, sur un critère éloigné dans la hiérarchie, comme exploratoire. Alpadir n'a pas été conçu pour réduire le *craving*, la taille d'effet sur ce critère est au mieux faible, et la mauvaise tolérance nuance ce bénéfice. À la décharge des auteurs, le taux de succès (10,5 %) dans le groupe placebo a été très inférieur à ce qui était prévu (basé sur la littérature), ce qui témoigne probablement d'une plus grande sévérité (ou résistance) des patients comparativement aux autres essais publiés.

L'enjeu pour le baclofène est d'obtenir une AMM et il faut remettre Alpadir dans son contexte. Tout comme Bacloville, cet essai financé par l'industrie pharmaceutique a été légitimement exigé par les autorités de santé, publié dans une revue à faible impact factor (2,75), et les « thuriféraires » du baclofène n'en n'ont pas fait de publicité (ce qui se comprend). Antérieurement, un petit essai randomisé allemand (56 patients) avait montré l'effet significatif d'une forte dose de baclofène sur

l'abstinence à trois mois<sup>5</sup>. En revanche, un autre petit essai randomisé néerlandais (151 patients) n'avait montré aucune différence entre le placebo, et le baclofène 30 mg ou 150 mg/j<sup>6</sup>. Récemment, une méta-analyse britannique a suggéré l'efficacité du baclofène sur l'abstinence complète (critère principal) : OR = 2,67 ; IC95 = 1,03-6,93, sans bénéfice sur la quantité d'alcool consommée par jour ou sur le nombre de jours de forte consommation par mois<sup>7</sup>. Cependant, cette méta-analyse constituée de douze essais de courte durée, très hétérogènes ( $I^2 = 76\%$ ) et à posologies différentes, avec un IC95 très large et une borne inférieure très proche de 1 n'est pas en mesure d'emporter la conviction. Entre-temps, l'étude observationnelle en vraie vie commandée par la Cnamts, de moindre niveau de preuve, suggérait que, comparativement aux autres médicaments ayant une AMM dans le traitement des problèmes d'alcool (acamprosate, naltrexone, nalméfène, disulfirame), le baclofène à une posologie comprise entre 75 et 180 mg/j multipliait par 2 le risque de décès<sup>3</sup>. Ces données ont logiquement conduit l'ANSM à réduire la posologie maximale du baclofène de la RTU à 80 mg/j, dose à laquelle son efficacité est peu probable.

Au total, l'avenir du baclofène est dans les mains des résultats de Bacloville. Cet essai a pris fin en 2014 et n'est pas encore publié à l'heure où ces lignes sont écrites. Cette situation soulève des interrogations légitimes sur sa qualité méthodologique et/ou le choix des critères de jugement et/ou ses résultats en termes de rapport bénéfice/risque.

En pratique, la prise en charge (pharmacologique et psychothérapeutique) des patients ayant des problèmes avec l'alcool, en particulier alcoolodépendants, est extrêmement difficile. En l'état actuel des données de la science, il est prudent de ne pas prescrire de baclofène à forte dose tant que les autorités

de santé ne se sont pas prononcées car le rapport efficacité/effets indésirables de ce principe actif aux posologies susceptibles d'avoir un intérêt chez les patients ayant des problèmes avec l'alcool est encore trop incertain.

Enfin, il faut noter que la France est le seul pays au monde dans lequel l'intérêt thérapeutique du baclofène dans cette indication agite le monde médical, celui des patients concernés, le système de santé et la société tout entière. ♦

Analyse et commentaires de  
**Denis Pouchain**,  
Université de Tours

#### Références

1. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol and alcoholism* 2005;40:147-50.
2. Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris : Denoël, 2008.
3. Caisse nationale de l'Assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché*. Paris : CNAMTS, 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Points-presse/Résultats-de-l-etude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-France-entre-2009-et-2015-Communiqué> [consulté le 25 mars 2018].
4. Anton RF, Latham PK, Moak DH. The obsessive-compulsive drinking scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:92-9.
5. Muller A, Geisel O, Pelz P, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (baclad study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1167-77.
6. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: a multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1950-9.
7. Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction* 2018. doi: 10.1111/add.14191. [Epub ahead of print].