

# Les nouveaux traitements médicamenteux en Alcoologie

**F. PAILLE**

Nancy

## **Déclaration d'intérêts**

Participation à l'étude ALPADIR (Baclofène - Ethypharm)

Interventions ponctuelles (conseil scientifique, colloque) pour Merck/Serono, Lundbeck, Ethypharm, D&A Pharma

**Des objectifs**

**Réduction de consommation**

**qui ne reposent pas que sur la catégorie d'usage, mais sur d'autres facteurs pronostiques**

**Abstinence ?**

**Mésusage**

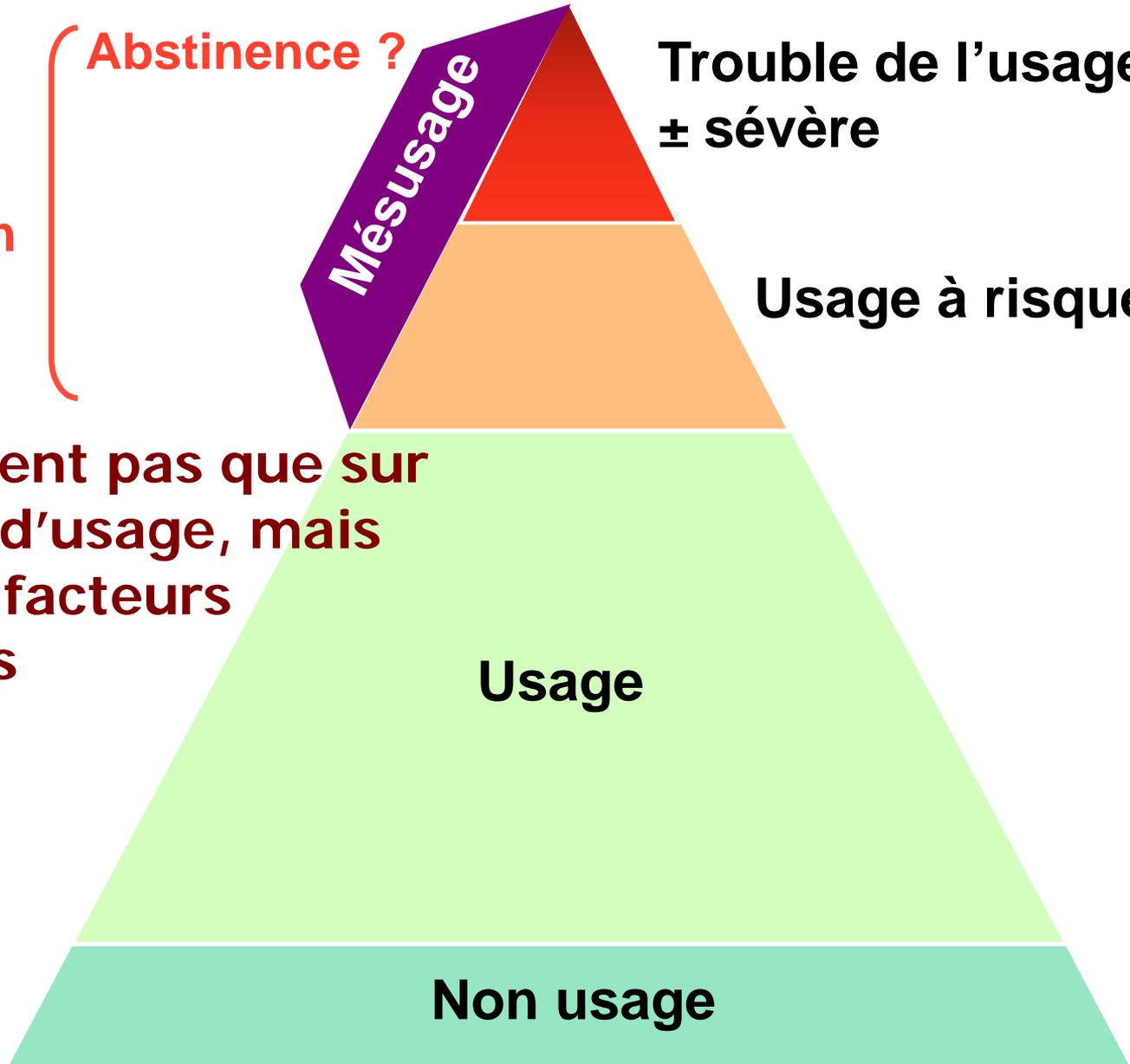
**Situations de consommation**

**Trouble de l'usage ± sévère**

**Usage à risque**

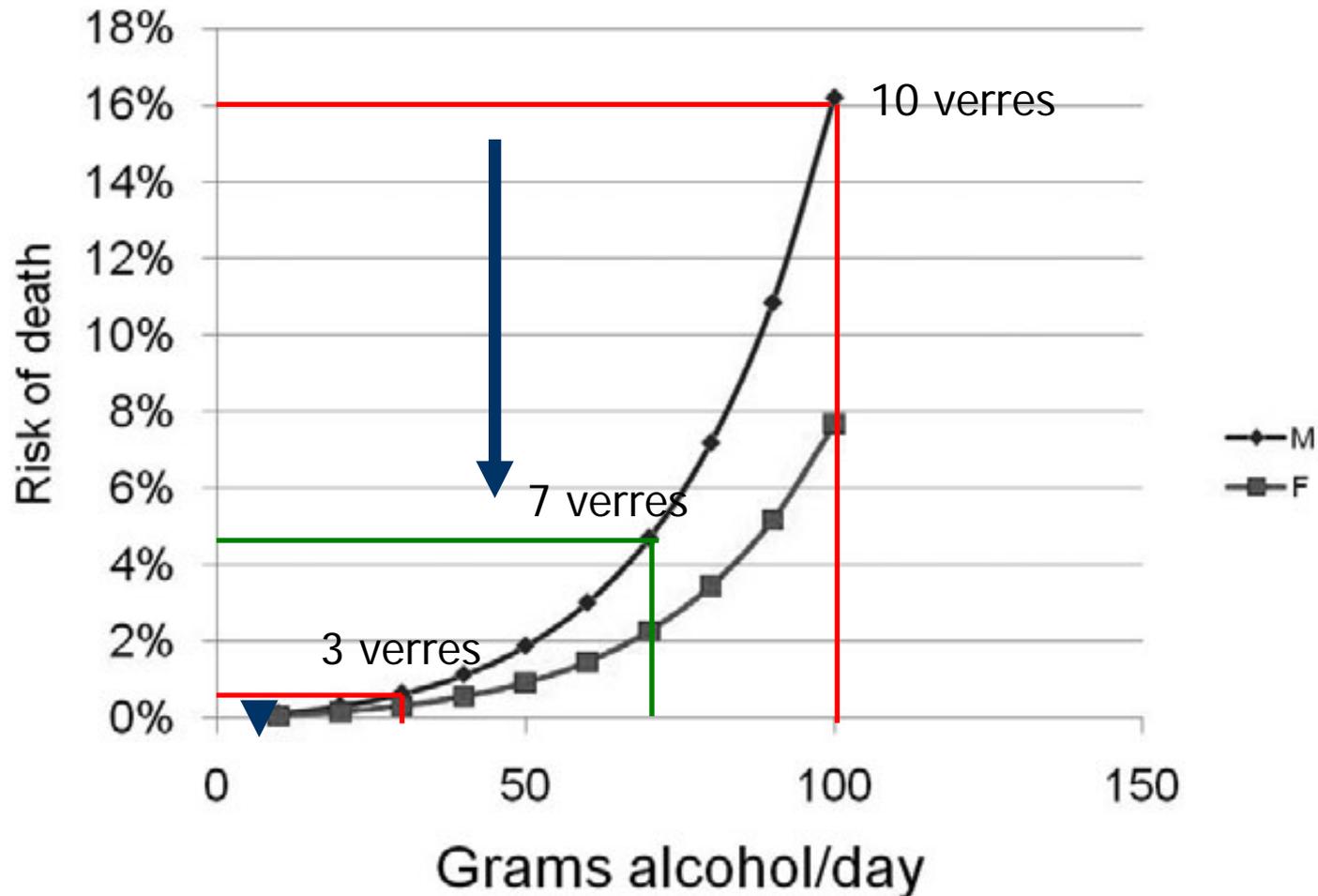
**Usage**

**Non usage**



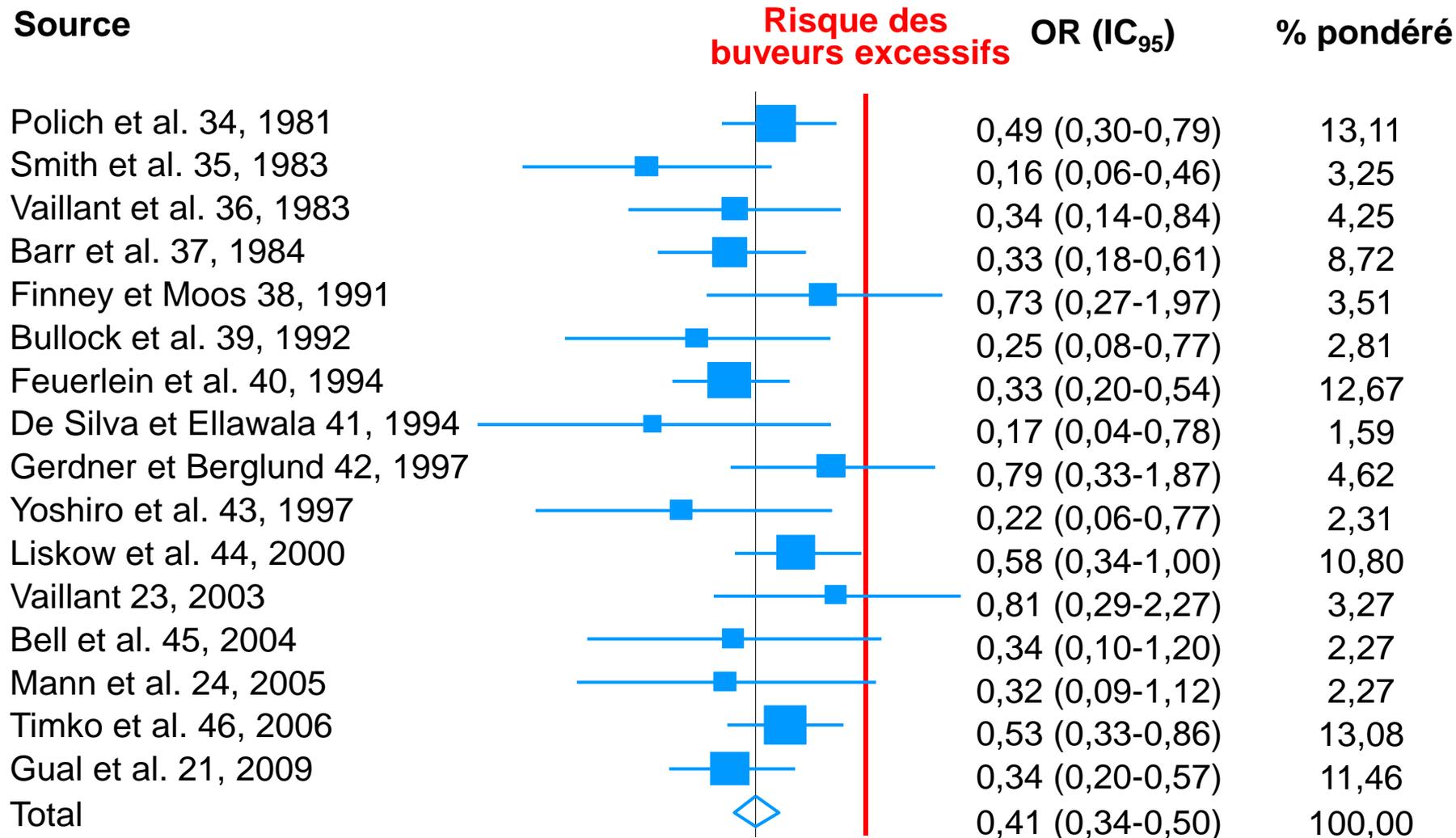
- Est-ce que diminuer la consommation d'alcool réduit les dommages ?
- Est-ce que cet objectif est stable dans le temps ? **Question +++**
- Si oui, chez quels patients ?
- Quelles sont les méthodes thérapeutiques disponibles ?

# Diminuer la consommation d'alcool diminue les dommages



# Impact sur la mortalité de la diminution de la consommation – incluant l’abstinence complète – versus poursuite d’une consommation excessive (OR = 0,41 après 8,8 ans en moyenne)

(D’après Roerecke M et al. J Clin Psychiatry 2013; in press)

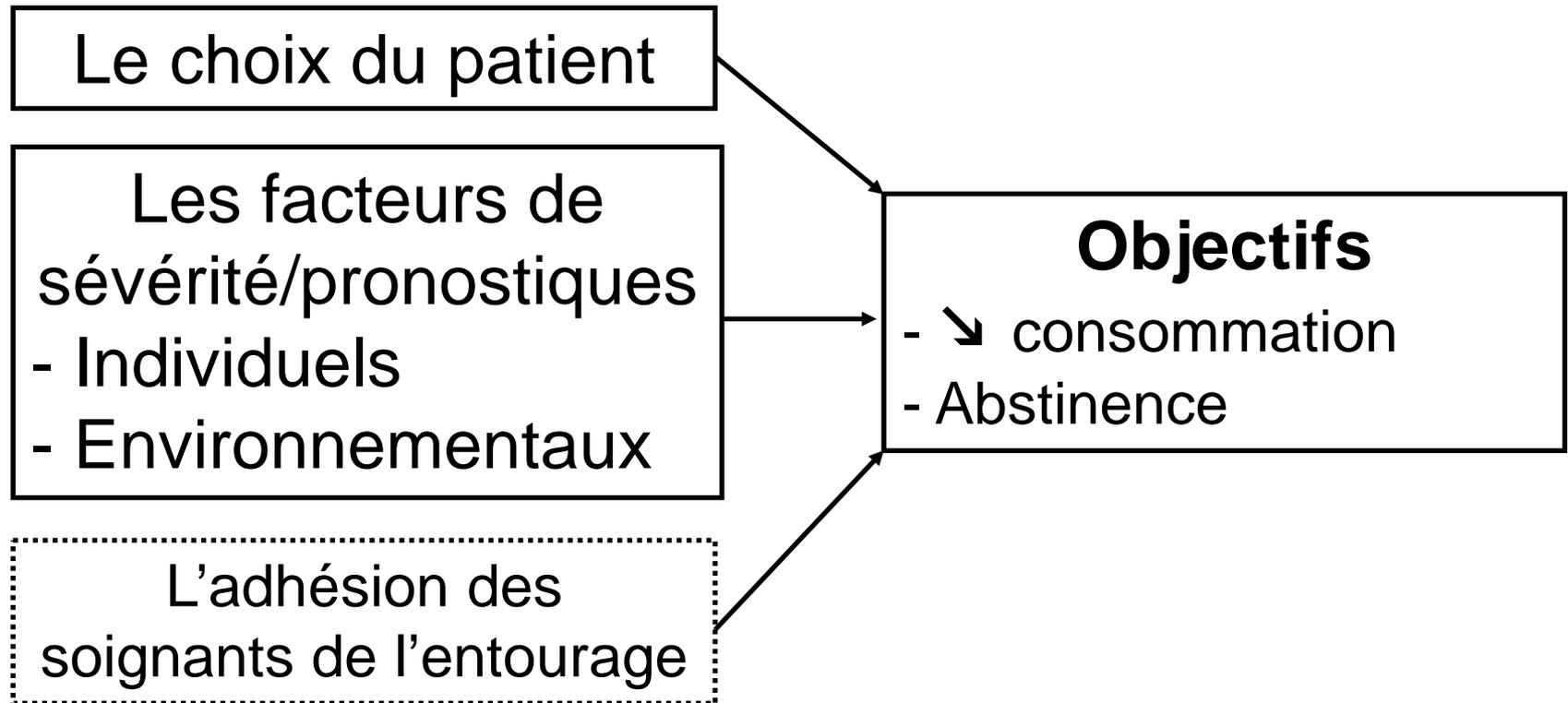


# Quelle est la stabilité des résultats dans le temps en fonction des objectifs de consommation ?

Si l'abstinence apporte, chez les patients les plus graves, les résultats les meilleurs et les plus stables, la consommation contrôlée est un objectif réaliste chez certains patients ayant un trouble de l'usage d'alcool moins sévère.

+ les patients qui ne sont pas prêts ou ne veulent pas être abstinentes...

# Qu'est-ce qui détermine les objectifs thérapeutiques ?



# Les méthodes thérapeutiques pour aider à réduire la consommation

- EM / IB
- Psychothérapies
- **Médicaments**

## **Les médicaments déjà commercialisés :**

- Acamprosate (Aotal)
- Naltrexone (Revia)
- Disulfirame (Espéral)

**Améliorer l'efficacité des traitements**

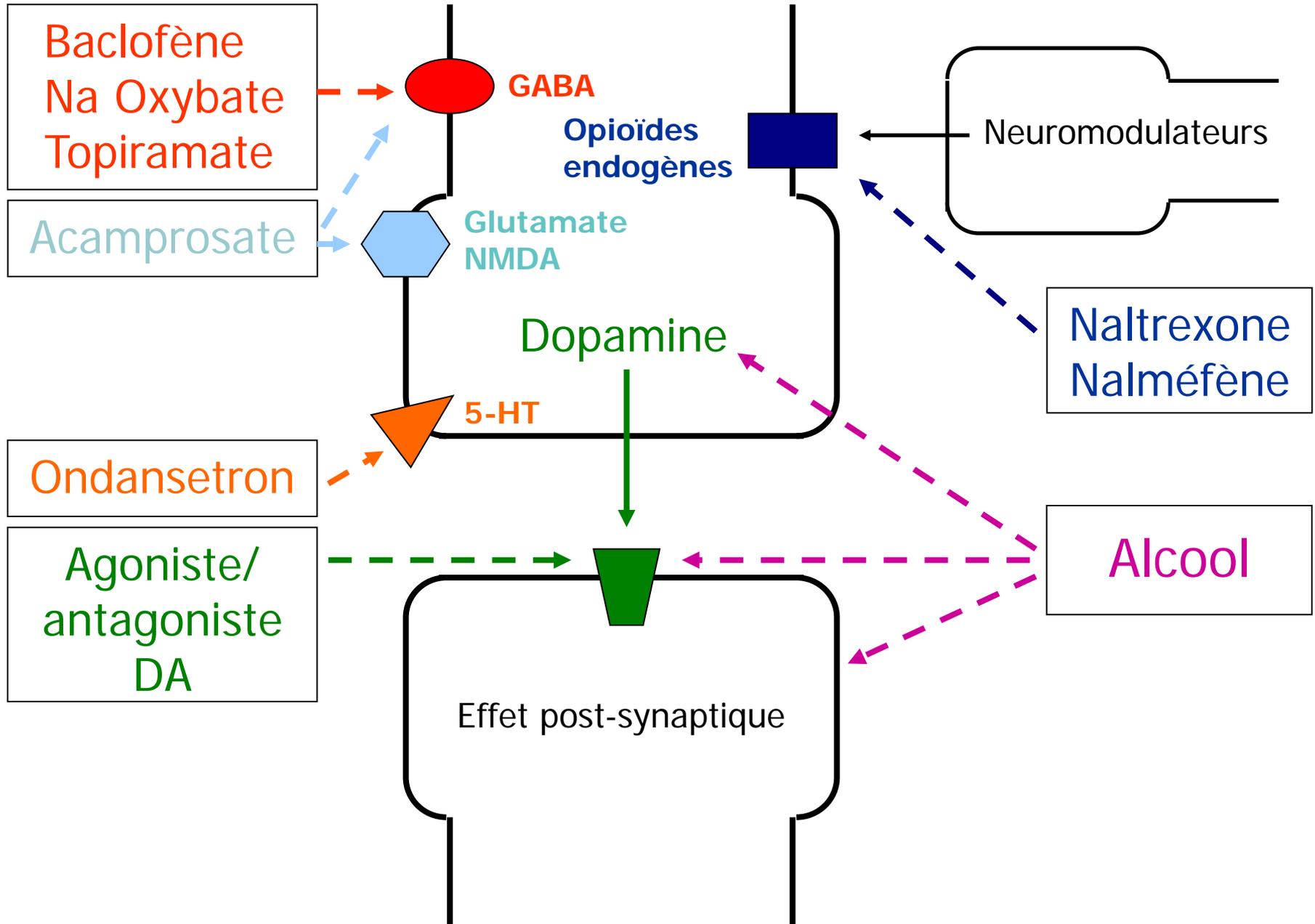
## Combinaisons de traitements

A ce jour, il n'y a guère d'arguments démontrant l'intérêt d'associer 2 molécules de mécanisme d'action différent

Ou 1 molécule + un type de psychothérapie particulier

# Les molécules en cours d'évaluation

# Alcool et système de récompense



## **Baclofène** (Liorésal, Baclofène)

Agoniste du récepteur GABA-B.

**Indications actuelles** = contractures neurologiques

Effet antispastique, anxiolytique + anticraving

Agonistes GABA-B : ↘ la libération de dopamine dans le système de récompense (NA et ATV).

=> ↘ ou supprime la réponse conditionnée produite par l'alcool, mais aussi cocaïne, nicotine, héroïne...

Son action = conjonction

- effet anticraving
- indifférence aux effets de l'alcool et aux signes contextuels associés à sa consommation
- effet anxiolytique

# Réduction de consommation / Abstinence

## Essais cliniques contrôlés : 3

### *Addolorato G, 2002*

28 patients. Baclo 30 mg/j vs placebo. 1 mois  
70 % abstinentes sous baclo vs 21 %

### *Addolorato G, 2007*

84 patients cirrhotiques. Baclo 30 mg/j vs PCB. 3  
mois

Rechutes = 45 % sous PCB vs 19 %

### *Garbutt JC, 2010*

80 patients. Baclo 30 mg/j vs PCB. 3 mois

Pas de différence significative sur les critères de  
consommation.

# Etudes cliniques

- **3 cas cliniques** (O. Ameisen – 2005)
- **3 cohortes**

## *De Beaurepaire R, 2010*

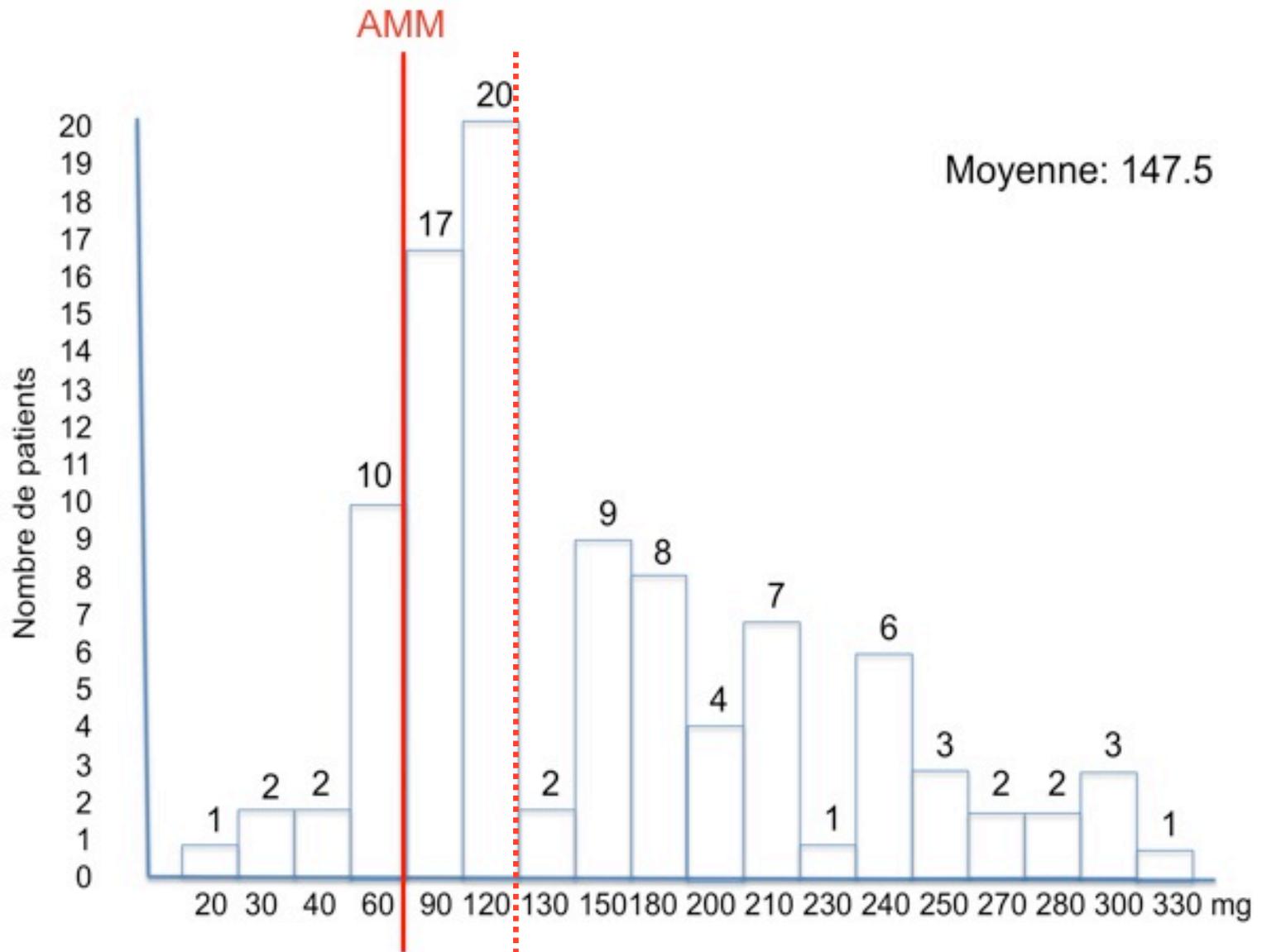
130 patients inclus. 100 avec un recul de 3 mois.

Dose moyenne = 147 mg/j

50 % abstinentes ou conso contrôlée (38 % en ITT – Patients non suivis considérés comme échecs)

34 % (26 %) diminution de conso ( $\geq 50$  %)

16 % (36 %) échecs



Doses maximales prises pour l'ensemble des patients

## Effets indésirables les plus fréquents

*De Beurepaire R (88 %)*

Fatigue, somnolence	64 (64 %)
Insomnie	31 (31 %)
Vertiges	21 (21 %)
Troubles digestifs	21 (21 %)
Paresthésies	18 (18 %)
Nausées / vomissements	17 (17 %)
Altérations sensorielles	16 (16 %)
Troubles sexuels	15 (15 %)
Douleurs diverses	14 (14 %)
Dépression	10 (10 %)
Perte de poids	10 (10 %)

*Rigal L (86 %)*

Fatigue
Somnolence
Insomnie
Vertiges
Troubles digestifs

Surveillance de pharmacovigilance renforcée depuis début 2011.

Effets indésirables les plus fréquemment notifiés :

- effets sédatifs (↗ en cas de prise associée de psychotropes et/ou d'alcool),
- états confusionnels associés ou non à des troubles mnésiques,
- vertiges.

## Du point de vue scientifique

- Données insuffisantes pour conclure quant au rapport bénéfique / risque du baclofène dans la prévention de la rechute chez les patients alcoolo-dépendants.
- Pas de données probantes sur une aide à la diminution de consommation.
- Ne peut pas être préconisé en routine.
- Commencer par les méthodes validées
- Utilisable en 2ème/ 3ème intention, hors AMM, après analyse soigneuse du rapport B/R chez le patient.

## Baclofène – Utilisation pratique

- Ne peut pas résumer la prise en charge alcoologique
- Peut être utilisé pour réduire la consommation ou aider à maintenir l'abstinence
- Prescription encore hors AMM, hors RTU  
=> information + consentement éclairé et écrit  
=> importance d'un cadre de suivi (EI...)

## Utilisation pratique

- **2 indications** retenues par l'ANSM (RTU) :
  - Aide au maintien de l'abstinence chez les patients AD et en échec des autres traitements
  - Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de l'OMS et en échec des traitements disponibles

Niveau faible de l'OMS

≤ 40 chez l'homme

≤ 20 g chez la femme

- **Contre-indications**
  - I. rénale ou hépatique sévère
  - Epilepsie non contrôlée
  - Troubles psychiatriques sévères

Dépression : avec prudence. Cf risque suicidaire

# Utilisation pratique

- Bilan pré-traitement
  - Biologie, rénale et hépatique si besoin
  - Rechercher : épilepsie  
troubles psychiatriques
- ↗ très progressive des doses  
Poso maxi fonction de :
  - Efficacité (dose minimale permettant d'atteindre l'objectif)
  - Tolérance (fonction des patients)
- Possibilité de redescendre à une dose d'entretien après une phase à très forte dose
- ↘ progressive à l'arrêt (risque de syndrome de sevrage)

## Exemple de schéma de prescription (à adapter aux patients)

Temps	Posologie (mg/j)	Comprimés (10 mg)
Semaine 1	15	3 x 1/2
Semaine 2	30	3 x 1
Semaine 3	45	3 x 1,5
Semaine 4	60	3 x 2
Semaine 5	75 → 90	3 x 2,5 / 3x 3
Semaine 6	105 → 120	3 x 3,5 / 3 x 4
Semaine 7	135 → 150	3 x 4,5 / 3 x 5
Semaine 8	165 → 180	3 x 5,5 / 3 x 6

Poso maxi fonction efficacité et tolérance (ANSM = 200 mg/j)

Possibilité de personnaliser en fonction des envies de conso

Dépend du patient : sensibilité, activité, conduite auto...

Le baclofène peut-il être un traitement de substitution comme les TSO ou les TSN ?  
Vers une vision uniciste des traitements de substitution en addictologie ?

Non et... pourquoi pas ?

= supprimer le craving et la consommation quel que soit le mécanisme pendant un certain temps

De la RdR au traitement de la conduite

- Les TSO : de la RdR au traitement de la conduite
- Les TSN : doses plus élevées, durée plus longue
- Le Baclo ?

# Baclofène

2 essais cliniques en cours

- Bacloville : étude en MG  
Objectif = réduction de consommation
- Alpadir : étude en structures addicto  
Objectif = abstinence
- RTU en cours d'instruction par l'ANSM  
Avis favorable de la commission ad hoc  
(4/07)  
→ cadre réglementaire de prescription

A suivre...

# **Nalméfène** (selincro)

Antagoniste des opiacés (mu, delta, kappa)

7 études cliniques

3 premières études contradictoires.

## **Karhuvaara S, 2007**

403 patients. Traitement à la demande en cas de consommation imminente. Nalméfène 10 à 40 mg/j vs PCB. 28 semaines.

Diminution plus importante de la consommation dans le groupe nalméfène.

## **3 autres études internationales terminées.**

ESENSE, ESENSE 1, ESENSE 2

AMM européenne obtenue. Attente de commercialisation.

## Spécificité méthodologique des études

Traitement « à la demande » : 1 comprimé/j si le patient perçoit un risque de consommer.

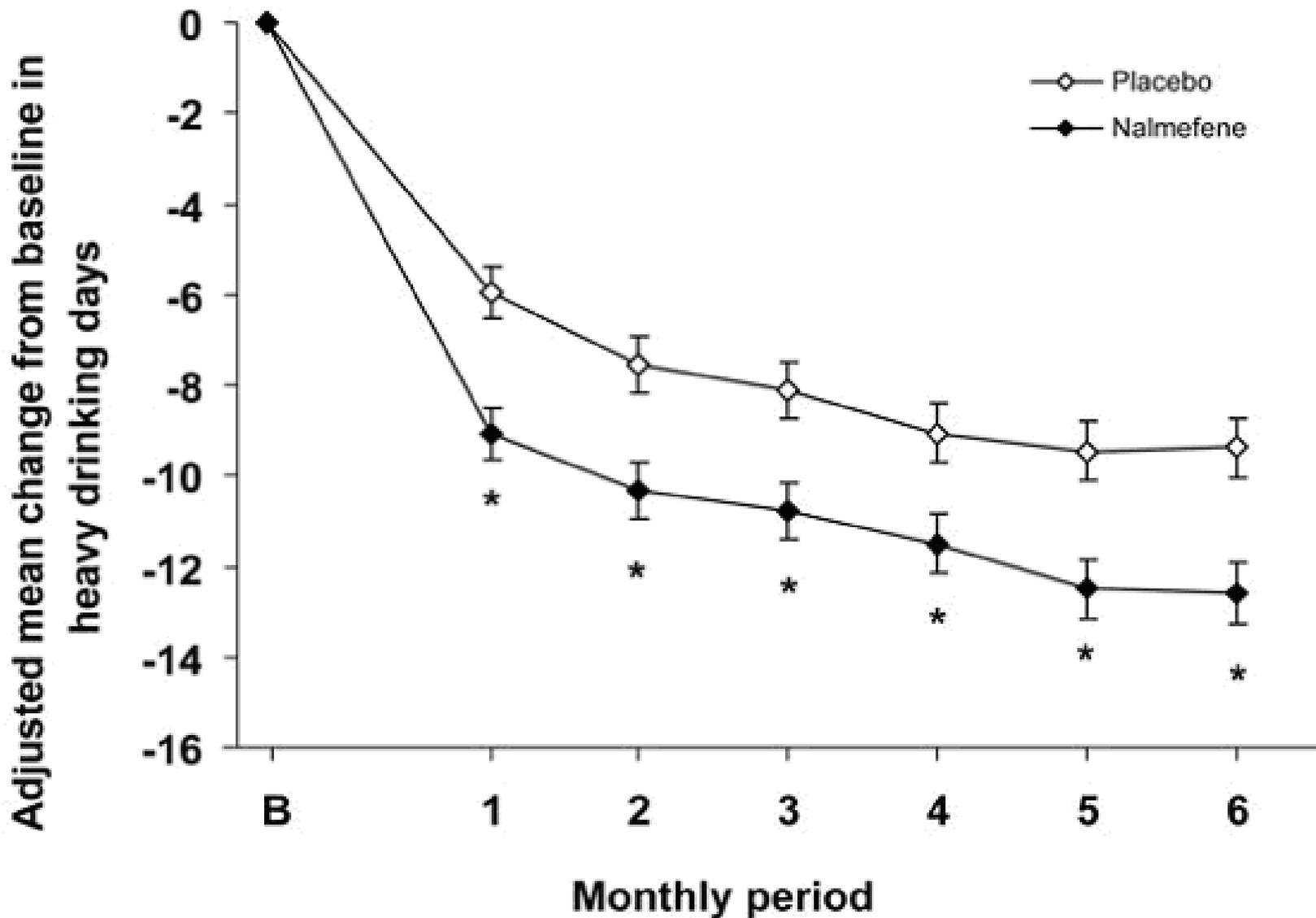
### Critère de jugement principal :

- Réduction du nombre de jours de forte consommation
- Réduction de la quantité moyenne d'alcool / j

# Nalmefene – ESENSE 1 + 2

Consommateurs à risque élevé (> 60 g H - > 40 F)

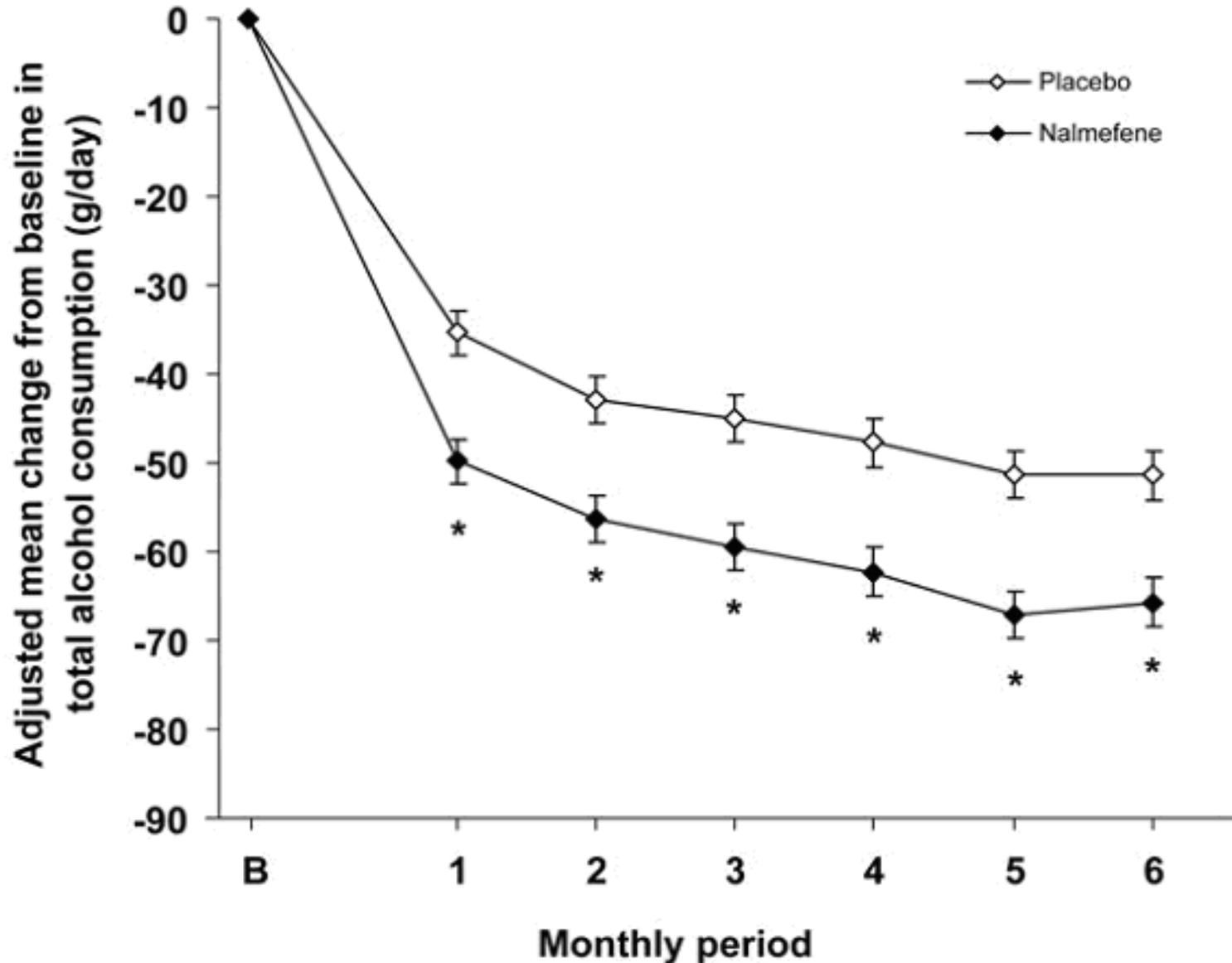
A



# Nalmefene – ESENSE 1 + 2

Consommateurs à risque élevé (> 60 g H - > 40 F)

B



# Nalméfène

## Tolérance

Globalement bonne.

Pendant l'étude, 67 % des patients sous placebo et 81 % sous nalméfène ont eu 1 ou plusieurs EI. La grande majorité des EI a été d'intensité faible à modérée.

EI les plus fréquents :

- Vertiges
- Nausées
- Fatigue
- Céphalées
- Rhinopharyngite
- Troubles du sommeil
- Vomissements

## Sodium oxybate (GHB)

Analogue structural du GABA, agoniste GABA-B.

Indication = narcolepsie – cataplexie

AMM en Italie et en Autriche dans le traitement de la dépendance alcoolique (sevrage et prévention de la rechute).

### Méta-analyse de la collaboration Cochrane (2010)

(prévention de la rechute)

7 essais = 362 patients. **GHB > PCB**

Abstinence : OR = 5,35 ; 1,28 à 22,4 (2 études)

Consommation contrôlée : OR = 2,13 ; 1,07 à 5,54

Rechutes : OR = 0,36 ; 0,21 à 0,63

Nombre de verres : OR = - 4,6 ; - 3,02 à - 6,18

**Etudes méthodologiquement limitées**

# Sodium oxybate (GHB)

## Tolérance

El fréquents, généralement bénins :

Vertiges +++, nausées, vomissements, diarrhée, asthénie, céphalées, rhinites, insomnie, myalgies  
1 crise convulsive...

## Question : quel potentiel addictogène ?

Craving ou mésusage (↗ doses, dépendance)  
retrouvé chez 2,6 à 14,9 % des patients selon les études.

Etude internationale en cours (D & A Pharma)

A suivre

## **Topiramate** (Epitomax, Topiramate)

Antiépileptique GABAergique + autres mécanismes d'action

3 études contrôlées.

150, 371, 155 patients inclus. 3 mois.

Topiramate > PCB

Différences cliniquement limitées

**Méta-analyse** (Arbaizar B, 2010) :

Réduit le % de jours de forte consommation = 23,2 %

Augmente le nombre de jours d'abstinence = 2,9 jours

Comparaison à la naltrexone dans 2 essais : pas de différence significative entre les 2 groupes N et T.

## **Ondansetron** (Zophren, Ondansetron)

Antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine.

Indication = antiémétique au cours des chimiothérapies et en post-op.

3 essais cliniques

Sellers EM, 1994 : 71 hommes. 6 semaines

Diminution de conso à la limite de la significativité.

Deviens significatif après exclusion des patients ayant les conso les plus fortes (> 10 v/j).

Johnson BA, 2000.

271 patients. 3 posologies + TCC. 11 semaines.

**Les patients ayant un alcoolisme à début précoce ont diminué significativement leur consommation / PCB.**

**D'autres études vont dans le même sens**

Et pour montrer qu'aucune piste n'est exclue...

## **Le LSD dans le traitement de l'alcoolisme...!**

*Krebs TR, J Psychopharmacol, 2012*

Méta-analyse d'essais réalisés entre 1966 et 1970 !

6 essais cliniques contrôlés, DA (- 1) - 536 patients

Poso = dose unique / 200 – 800 µg/j

Contrôles : LSD faibles doses, d-amphétamine, sulfate d'éphédrine, pas de médicament

Suivi de 1 à 12 mois

Critère de jugement = amélioration du mésusage

**OR = 1,96** (1,36 – 2,84) ( $p < 0,0003$ )

Sur 5 études : 59 % des patients améliorés à 1ère évaluation vs 38 % chez contrôles.

Différence globale = 16 %

OR CT = 1,85 MT (6 m) = 1,66 LT = 1,19 (NS)

**Tolérance ?** : 8 EI aigus sous LSD, 1 crise GM

# Pour après-demain

## Système glutamatergique

- Mémantine, néramexane
- Antagonistes des récepteurs mGluR5
- Agonistes mGluR2/3

## Neuropeptides

- Antagonistes CRF
- Antagonistes neuropeptide Y, récepteurs NK1...

## Système opioergique

- Nociceptine (Récepteurs ORL1)

## Système dopaminergique

- Antagonistes D3

## Système de la Glycine

- Antagonistes transporteur Gly

## Vers une thérapeutique prédictive ?

- Pourquoi les traitements actuels ont-ils une efficacité limitée ?
- Mécanismes des addictions complexes
- Système de récompense : pas la bonne cible  
Plus complexe qu'on ne le pense
- Etudes sur de grandes populations  
=> hétérogénéité de la réponse des patients  
→ « bruit de fond » qui masque la réponse de certains patients susceptibles de mieux répondre à certains traitements

Trouver des critères de « matching » qui permettraient de personnaliser les traitements

# Phénotypes

**Psychothérapies** : Match / UKATT...

Critères neuropsychocomportementaux  
Globalement : résultats décevants

Peut-être n'a-t-on pas encore trouvé les  
bons critères

=> Rechercher d'autres critères potentiels  
de matching

## Et la génétique ?

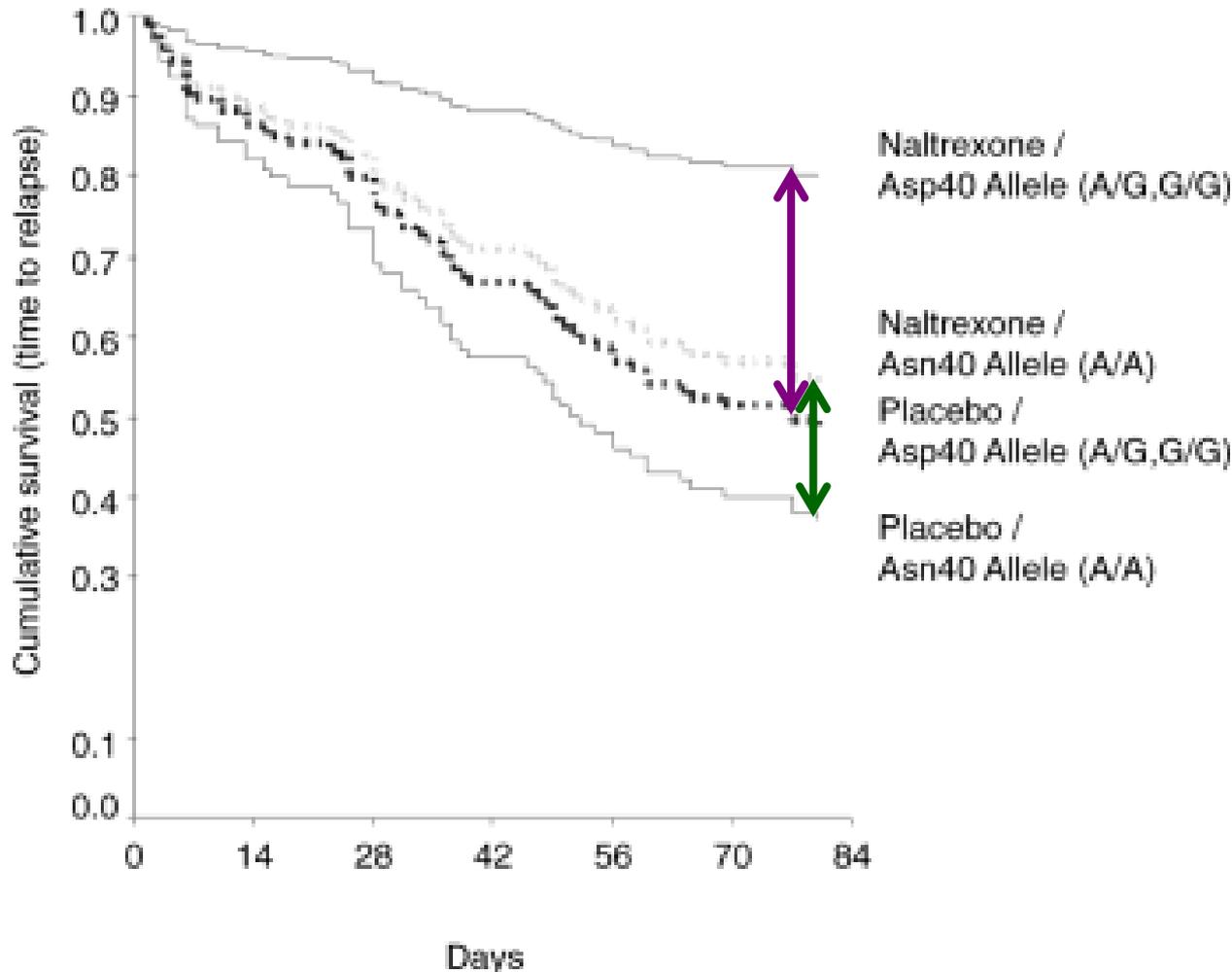
- Gènes de vulnérabilité
- Gènes de réponse / tolérance aux traitements

Génotypes particuliers

Surtout interactions gènes x environnement

# Modérateurs génétiques et médicaments

Un certain nombre d'associations ont été récemment mises en évidence entre différents polymorphismes génétiques et la réponse à certains médicaments.



**Gène OPRM1**  
(récepteur mu)  
et réponse à la  
naltrexone :  
les patients  
porteur de  
l'allèle Asp40  
répondent  
mieux

(Oslin, 2003)

## En conclusion

Modification des concepts quant aux objectifs thérapeutiques : réduction des risques et des dommages au centre des pratiques

Nombreuses recherches pharmacologiques en cours dans le traitement des addictions

- Nouvelles molécules plus efficaces
- Modulation en terme d'utilisation
  - objectifs (réduction des dommages vs abstinence)
  - traitement à la demande...
- Prescriptions davantage personnalisées sur des critères plutôt biologiques ou de neuro-imagerie