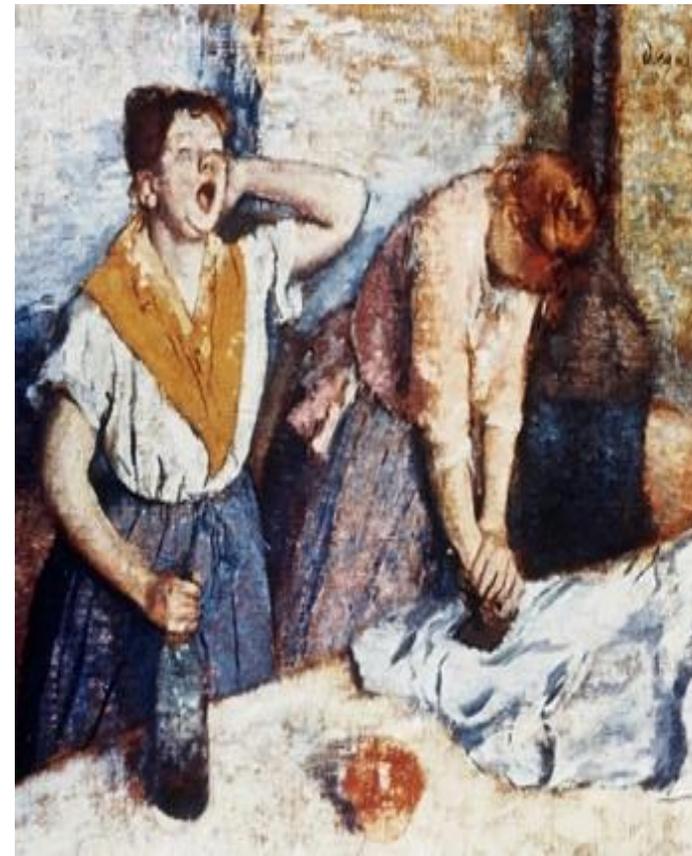


Les traitements médicamenteux en Alcoologie Le point

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	Indivior, Lundbeck, Merck Serono
Conférences : invitations en qualité d'auditeur	Lundbeck

Réduire la consommation d'alcool : quelles stratégies ?

L'accompagnement psycho-social

Les médicaments

- *Nalméfène* (Sélincro®)
- *Baclofène* (Liorésal®, baclofène Zentiva®)



Baclofène (Lioréal®, Baclofène Zentiva®)

Agoniste du récepteur GABA-B :

- ↘ les propriétés renforçantes de l'alcool (récompense et soulagement)
- Effet anxiolytique et sédatif

13 études contrôlées, randomisée en DA vs placebo

Conclusion définitive difficile sur l'efficacité

Posologie imprécise...

Effets indésirables, fréquents, le plus souvent bénins.

Effets sédatifs : fatigue, somnolence, troubles mnésiques, confusion (↗ par l'alcool et les psychotropes)

Insomnie

Crises d'épilepsie

Vertiges

Troubles digestifs

Céphalées

Troubles dépressifs ou maniaques

Paresthésies

Prise de poids

Acouphènes

Risque de sevrages avec convulsions

Etude ANSM/INSERM/AM

« Le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 »

A partir des banques de données de l'AM, PMSI, centre d'épidémiologie

Comparaison de ces données à celles des autres traitements indiqués dans l'alcoolodépendance (acamprosate, disulfirame, nalméfène, naltrexone)

Intérêt : utilisation du baclofène en vie réelle

Limites méthodologiques réelles (type de données, ajustement des données, comparabilité des groupes étudiés)

213 000 patients avec « instauration de baclofène prescrit pour de supposés problèmes d'alcool », indemnes de comorbidités sérieuses et ayant eu au moins 2 délivrances du traitement

Etude ANSM/INSERM/AM

« Le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 »

Profil des patients

Population plus féminine, moins défavorisée que pour les autres traitements

Profil de sécurité => modification de la RTU : dose maxi = 80 mg/j

	Risque hospitalisation	Risque décès
<75mg/j	+9% (<30mg/j) +12% (30-75mg/j)	Infarctus du myocarde
≥75mg/j et ≤180mg/j	+15% Intoxications par anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens, anti-diurétiques et autres	×1.5
>180mg/j	+46% Epilepsie, maladies infectieuses et parasitaires, 116 hospitalisations supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées (par rapport aux autres traitements)	×2.27 Intoxications, épilepsie, mort inexpliquée), 10 morts de plus pour 1000 personnes-années exposées (par rapport aux autres traitements)

Méta-analyses pour la réduction de consommation - Molécules autorisées

Molécule	Nb d'études retenues	Nb de patients	Posologie	Action sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Nalméfène Aubin, 2015	2	667	20 mg	TAC HDD	-0,36 -0,33	Forte conso
Mann, 2016	5	689	20 mg	TAC HDD	-0,35 (95% CI:-0,51;-0,20) -0,33 (95% CI:-0,18;-0,48)	Forte conso -0,2 Toutes conso
Palpacuer, 2017	7		20 mg	TAC HDD	-0,19 (95%CI:-0,29;-0,10) -0,22 (95%CI:-0,32;-0,12)	Toutes conso
Baclofène Palpacuer, 2017	1 Sur 13 disponibles actuellement	39	30 mg	TAC HDD	-1,00 (95% CI:-1,80;-0,19) 0,03 (95% CI:-0,33;0,39)	Forte conso

Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modéré

0,8 ou plus : fort

Synthèse

les médicaments agissant sur la réduction de la consommation d'alcool

Réduction de consommation	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1 ^{ère} ligne	Nalmefene	
2 ^{ème} ligne		Baclofène (RTU)

Maisel NC et al. Addiction 2012; 108: 275-293 - Jonas DE et al. JAMA 2014; 311: 1889-1900

Aubin HJ et al. Eur Addict Res 2015; 21: 160-168

RBP Société Française d'Alcoologie

Méta-analyse pour la réduction de consommation - Molécules hors indication

Molécule	Nb d'études	Nb de patients	Posologie	Effet sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Acamprosate Palpacuer, 2017	1			TAC HDD	-0,04 NA	Toutes conso
Naltrexone Palpacuer, 2017	5			TAC HDD	-0,11 (95% CI:-0,40;0,18) -0,03 (95% CI:-0,21;0,16)	Toutes conso
Topiramate Palpacuer, 2017	2			TAC HDD	-0,77 (95%CI: -1,12;-0,42) -0,59 (95%CI:-0,96;-0,22)	Toutes conso

Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modéré

0,8 ou plus : fort

L'aide au maintien de l'abstinence

Le suivi psycho-social

Les médicaments

Acamprosate (Aotal®)

Naltrexone (Revia®)

Disulfirame (Espéral®)

Baclofène



Méta-analyses pour l'aide au maintien de l'abstinence

Effet	Molécule	Nb d'études	Taille de l'effet	p
Reprise d'une consommation	Acamprosate	15	0,36	<0,001
	Naltrexone	36	0,12	
Retour à une forte consommation	Acamprosate	5	0,07	0,16
	Naltrexone	39	0,18	
Craving	Acamprosate	9	0,03	0,075
	Naltrexone	26	0,14	

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

L'acamprosate serait plus efficace pour éviter la reprise du 1^{er} verre
La naltrexone serait plus efficace pour éviter le retour à une forte consommation après reprise du 1^{er} verre. Elle est légèrement plus efficace sur le craving (taille d'effet très faible)

Maisel NC et al. Addiction 2012; 108: 275-293

Jonas DE et al. JAMA 2014; 311: 1889-1900

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 Pierce, non publié	8	852	Toutes doses	<i>Délai de reprise d'alcool</i>	0,42 (95% CI:0,19;0,64)	Toutes conso
	6	439	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	<i>% jours abstinence</i>	0,21 (95% CI:-0,24;0,66)	Toutes conso

Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modéré

0,8 ou plus : fort

Synthèse des données sur l'abstinence

Molécules	Mécanisme d'action	Action sur récompense	Action sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Acamprosate	Inhibiteur glutamatergique	R-	Eviter reprise 1 ^{er} verre	0,36	Toutes conso
Naltrexone	Antagoniste μ	R+	Eviter reprise 1 ^{er} verre	0,12	Toutes conso
Disulfirame	Dissuasion Effet antabuse		Eviter reprise du 1 ^{er} verre	0,58 (toutes études) 0,7 (Etudes ouvertes)	Toutes conso
Baclofène (RTU)	Agoniste GABA-B	R+/R-	Délai de reconso PDA	0,42 0,21	Toutes conso
Oxybate de sodium (SMO)	Agoniste GABA-B R. spécifique	R+/R-	PDA TAC HDD	0,59- 0,85 0,59- 0,84 0,59- 0,82	Forte à très forte conso

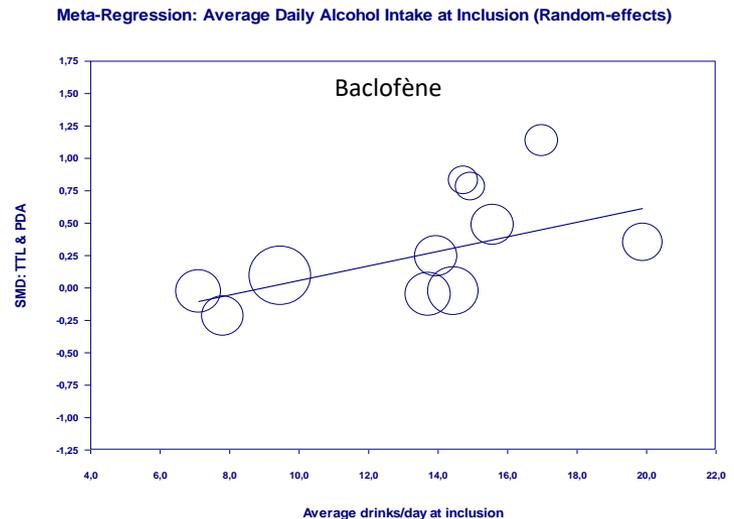
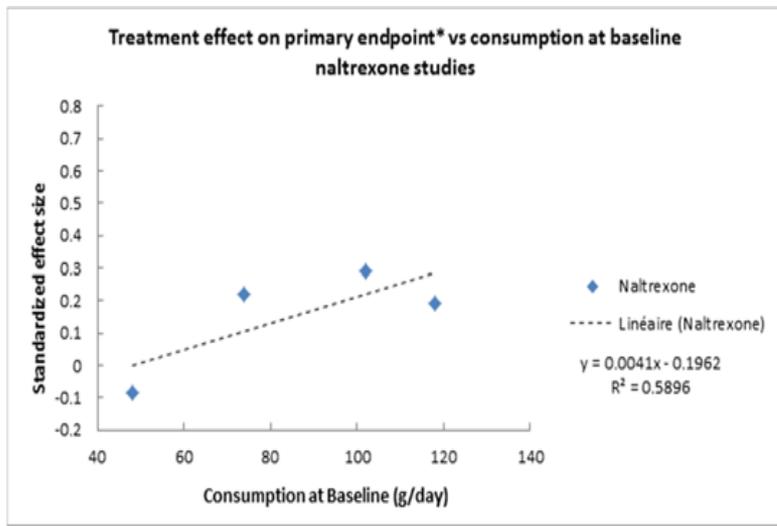
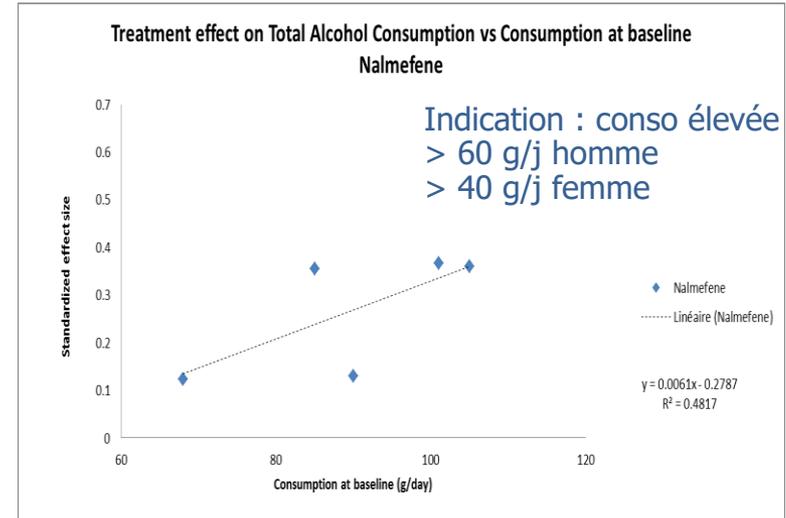
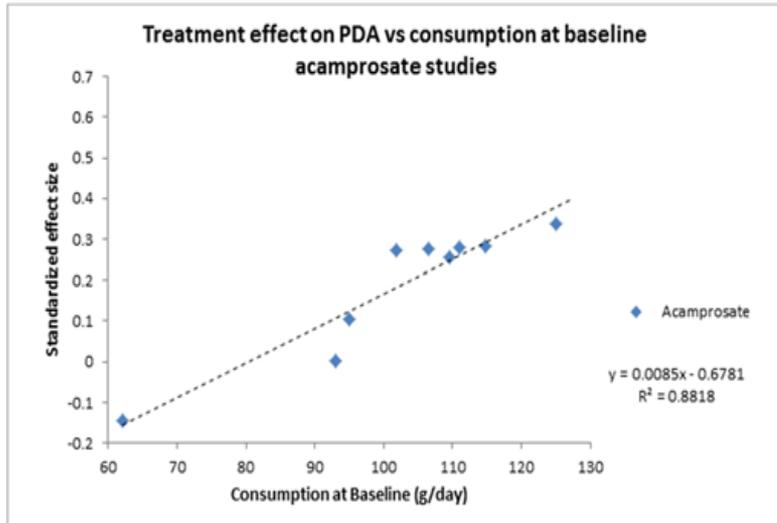
Taille de l'effet

0,2 : faible

0,5 : modéré

0,8 ou plus : fort

Consommation d'alcool avant traitement et évolution de la taille d'effet des médicaments



Les médicaments sont d'autant plus utiles que la consommation d'alcool est importante

Synthèse

les médicaments agissant sur le maintien de l'abstinence

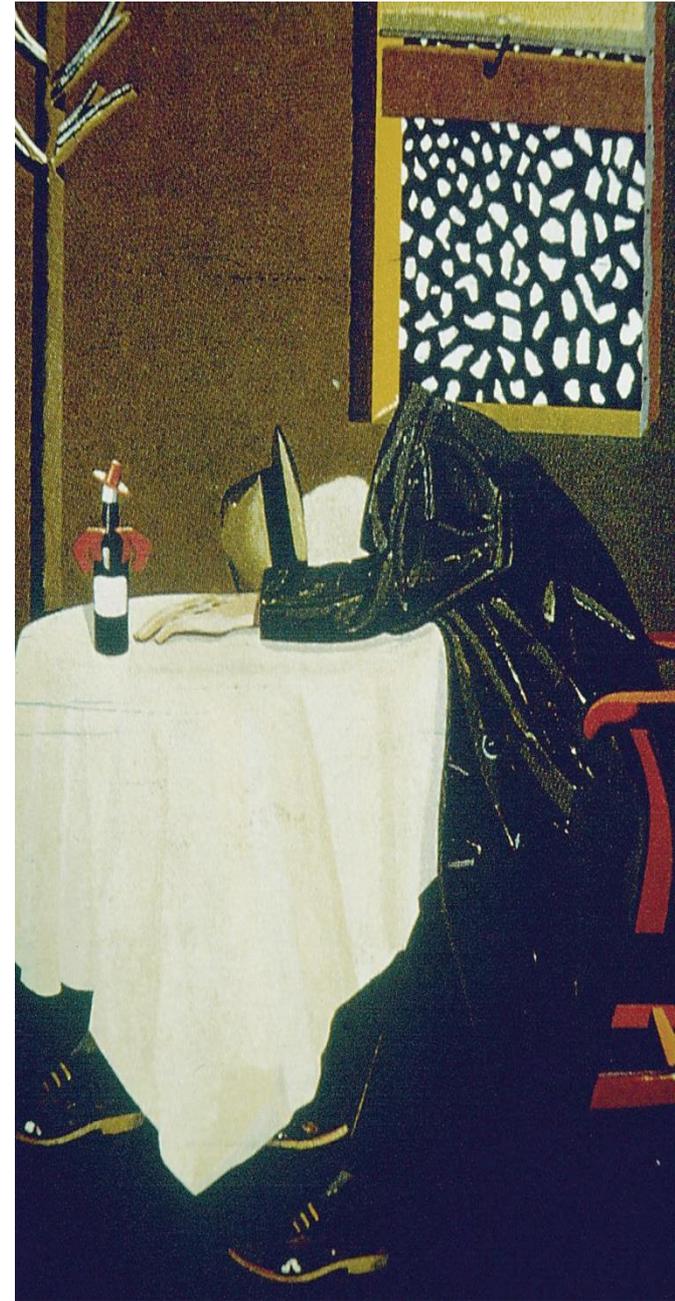
Indication	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1 ^{ère} ligne	Acamprosate Naltrexone	
2 ^{ème} ligne	Disulfirame	Baclofène (RTU)

Maisel C et al. Addiction 2012; 108: 275-293 - Jonas DE et al. JAMA 2014; 311: 1889-1900

Aubin HJ et al. Eur Addict Res 2015; 21: 160-168

RBP Société Française d'Alcoologie

Améliorer l'efficacité des médicaments ?



Sodium oxybate (GHB)

Analogue structural du GABA, agoniste GABA-B + récepteurs spécifiques

Drogue de synthèse aux propriétés sédatives et amnésiantes

Une mauvaise image, entre médicament prescrit et ... usage illicite

Déjà commercialisé en France

Gamma-OH, solution inj

Adjuvant anesthésique en chirurgie et en obstétrique.

Sédation en neuro-traumatologie.

Liste 1, usage hospitalier

Xyrem

Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie

Stupéfiant (28 j)

Italie (1991) et Autriche (1999) : AMM dans le traitement de la dépendance alcoolique (sevrage + prévention de la rechute). Posologie : 50 à 100 mg/kg

Sodium oxybate (GHB)

Efficacité

Des données intéressantes, mais sur un petit nombre de patients

Tolérance

EI globalement bénins

Mais...

Quel potentiel addictogène ?

Pas de signal en faveur de difficultés de cet ordre.

Dans l'ensemble des études, craving ou mésusage (↗ doses, dépendance) retrouvé chez 2,6 à 14,9 % des patients.

Améliorer l'efficacité des médicaments

- Associer certains médicaments avec certaines psychothérapies ?
- Associer 2 médicaments de mécanisme d'action différent ?
 - Acamprosate + naltrexone
 - Acamprosate + baclofène
 - Naltrexone + baclofène...

Pas de données solides actuellement
Mais une logique pharmacologique

Vers une médecine des addictions personnalisée / une pharmacologie prédictive ?

Trouver des critères de matching qui permettraient de personnaliser les traitements

Critères psycho-sociaux : résultats décevants (MATCH, UKATT...)

Et la génétique ?

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

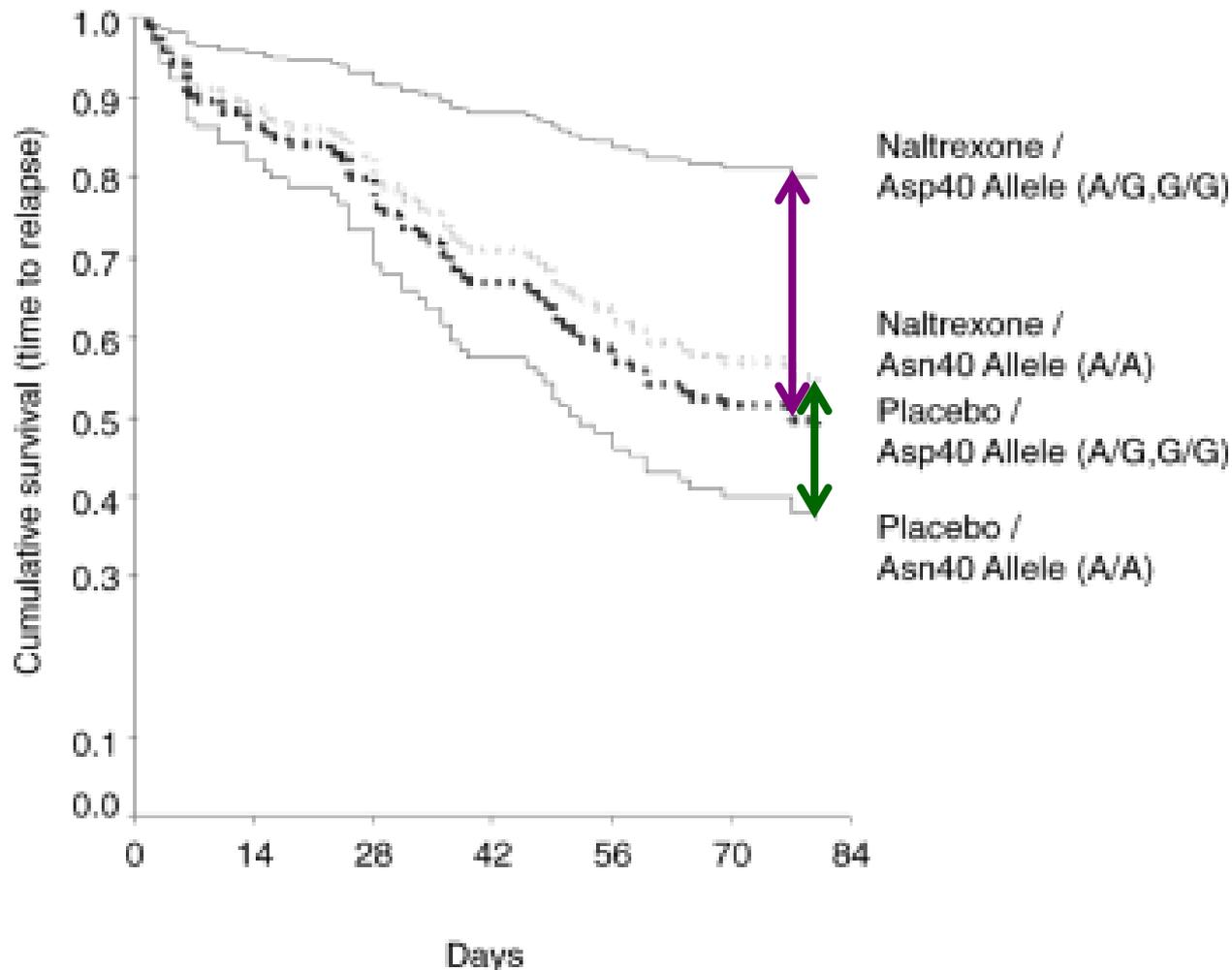
Génotypes particuliers

Surtout interactions gènes x environnement

Diverses molécules étudiées : acamprosate, ondansetron et surtout naltrexone

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



- Oslin, 2003
Gène **OPRM1** (R. mu) et réponse à la naltrexone : les patients porteur de l'allèle Asp40 répondent mieux
- Méta-analyse Jonas DE, 2014
Il est possible que les patients avec au moins 1 allèle G du polymorphisme A118G de OPRM1 répondent mieux à la naltrexone, mais large dispersion des résultats

Non confirmé dans une étude de 2016

