Colloque Addictologie 360

Faits marquants 2017 et enjeux 2018

Hôtel InterContinental Marceau
29 mars 2018

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Les traitements de la dépendance à l'alcool (essentiellement les médicaments)

Où en sommes-nous et quelles perspectives ?

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François 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

Les outils de la réduction des dommages

P = Facteurs de risque liés au produit

- dépendance
- complications sanitaires, psychologiques, sociales
- statut social du produit

Moins, c'est mieux, jusqu'à l'abstinence si besoin

I = Facteurs Individuels
(vulnérabilité et résistance)

- génétiques
- biologiques
- psychologiques
- psychiatriques

Suivi psycho-social
Médicaments

E = Facteurs d'Environnement

- **sociaux**
  - exposition : consommation nationale, par âge, sexe, groupe social
  - marginalité
- **familiaux**
  - fonctionnement familial,
  - consommation familiale
- **copains**

Evoluer vers un environnement favorable à la réduction de consommation

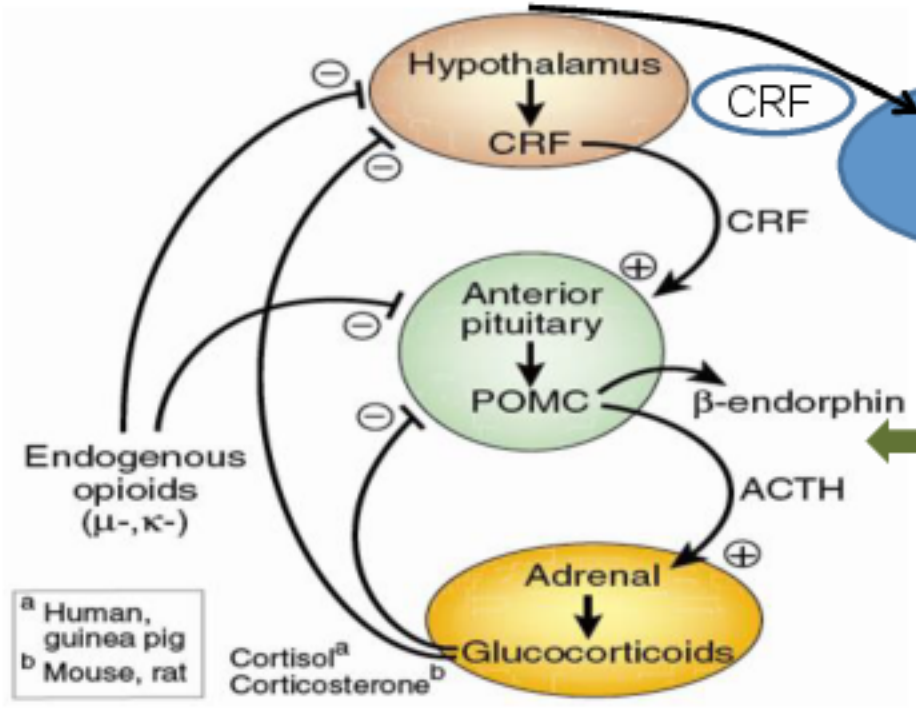
La plupart des méthodes disponibles sont validées pour l'abstinence

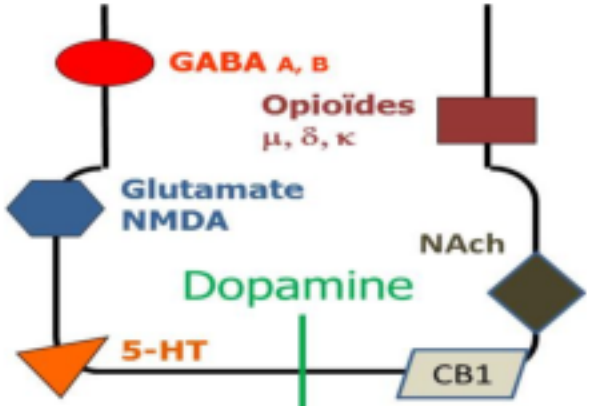
04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Effets de l'alcool sur le cerveau





Effet post-synaptique

Dysrégulation des circuits de réponse au stress

Dysrégulation du système de récompense

Antagonistes du CRF (R-CRF1)
Substance P et antagonistes R-NK1
Antagonistes système Dynorphin / Récepteurs κ
Agonistes du neuropeptide Y (R-Y1)

Craving

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Du point de vue des traitements médicamenteux, concept fédérateur autour de la notion de craving

Craving = besoin irrépressible de reconsommer

Supprime l'opposition entre médicaments de l'abstinence et médicaments de la réduction des risques/substitution
Ex : Aotal, naltrexone vs TSN, TSO

Logique d'aider le patient à modifier sa consommation, au mieux à *éviter la reconsommation et les dommages induits* en réduisant/supprimant le craving, *quel que soit le mécanisme d'action du médicament*

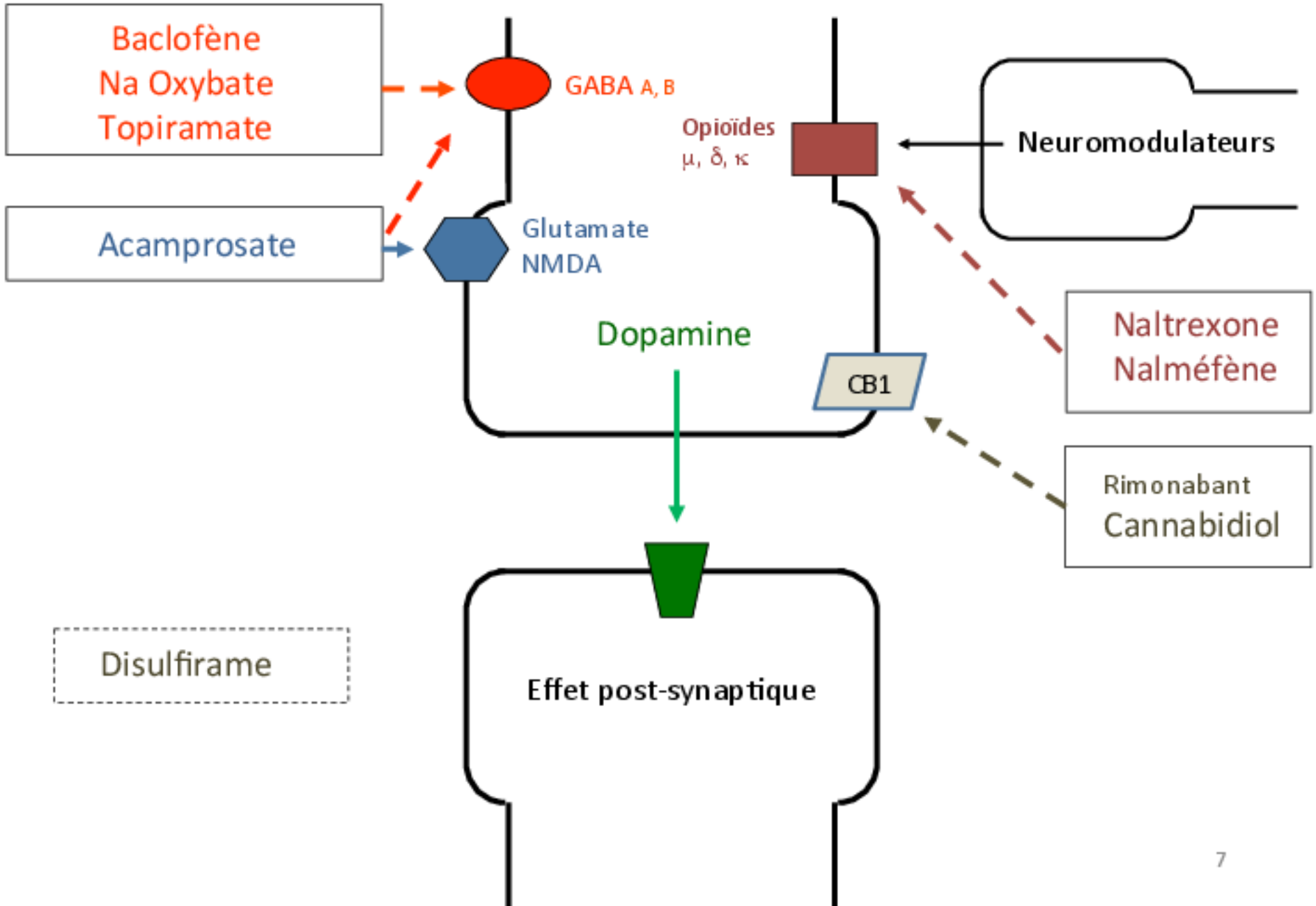
- Agoniste bloquant les récepteurs de la SPA (TAO, TAN)
- Antagoniste (opioïdes : nalméfène, naltrexone)
- Action sur d'autres neuromédiateurs régulant la libération de dopamine dans le système de récompense (GABA, glutamate…)

Les médicaments visant à modifier la consommation d'alcool

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)



04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Réduire la consommation d'alcool Quelles stratégies ?

L'accompagnement psycho-social

Les médicaments

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

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Nalméfène (Selincro®)

Antagoniste des récepteurs mu et delta
Agoniste partiel des récepteurs kappa

Commercialisation depuis fin 2014 dans la *réduction de consommation d'alcool chez les Alcoolo-Dépendants*

Spécificités

- Traitement « si besoin » : 1 comprimé/j si le patient perçoit un risque de consommer. 6 mois
- Critères de jugement principal :
  - Réduction du nombre de jours de forte consommation
  - Réduction de la quantité moyenne d'alcool / j

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Nalméfène

Tolérance

Globalement bonne.
Pendant l'étude, 67 % des patients sous placebo et 81 % sous nalméfène ont eu 1 ou plusieurs EI.
La plupart des EI : intensité faible à modérée.

EI les plus fréquents :
- Vertiges
- Nausées, vomissements
- Fatigue
- Céphalées
- Troubles du sommeil

Attention aux EI précoces

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Baclofène (Liorésal®, Baclofène Zentiva®)

Agoniste du récepteur GABA-B.

Indications actuelles = contractures neurologiques

- 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

Demande d'AMM française en cours

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Baclofène (Liorésal®, Baclofène Zentiva®)

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

→ **Evaluation scientifique reste de faible niveau de preuve**

Demain le R-baclofène ?

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Effets indésirables, fréquents, le plus souvent bénins.

Globalement :

- Effets sédatifs : fatigue, somnolence, troubles mnésiques, confusion (↗ par l'alcool et les psychotropes)
- Insomnie
- Vertiges
- Céphalées
- Paresthésies
- Acouphènes
- Crises d'épilepsie
- Troubles digestifs
- Troubles dépressifs ou maniaques
- Prise de poids

Sevrages avec convulsions

EI graves mis en évidence par étude ANSM/INSERM/SS pour les fortes doses => limitation de prescription à 80 mg/j dans RTU

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Baclofène – Utilisation pratique

- Ne peut pas résumer la prise en charge alcoologique
- Commencer par méthodes validées (non médicamenteuses, médicamenteuses)
- Peut être utilisé pour ***réduire la consommation*** ou aider à maintenir l'abstinence
- Prescription dans le cadre de la RTU
  A indiquer sur l'ordonnance

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

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)

  RTU : ne pas dépasser 80 mg/J. Possible hors RTU.
- Fractionner et adapter les doses selon craving
- Possibilité de redescendre à une dose d'entretien après une phase à très forte dose
- ↘ progressive à l'arrêt (risque de syndrome de sevrage). Ex : 10 à 20 mg tous les 2 j

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Méta-analyses pour la réduction de consommation –

Molécules autorisées

Molécule	Nb d'études	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, 2018	7		20 mg	TAC HDD	-0,19 (95% CI:-0,29;-0,10) -0,22 (95% CI:-0,32;-0,12)	Toutes conso
Baclofène 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

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Synthèse

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

Réduction de consommation	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1ère ligne	Nalmefene 1 cp/j si anticipation de consommer. 6 mois	
2ème ligne		Baclofène (RTU) 30 à 80 mg/j A adapter pour chaque patient

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Aide au maintien de l'abstinence Quelles stratégies ?

Le suivi psycho-social

Les médicaments

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Les molécules ayant une AMM

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

Prescription hors AMM

Baclofène dans le cadre de la RTU

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

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

Taille de l'effet 0,2 : faible 0,5 : modérée 0,8 ou plus : forte

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Synthèse

Les médicaments agissant sur le maintien de l'abstinence

Indication	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
Abstinence 1ère ligne	Acamprosate 6/j. 1 an Naltrexone 1/j. 3 mois	
2ème ligne	Disulfirame ½ à 1/j	Baclofène (RTU) 30 à 80 mg/j À adapter pour chaque patient

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Améliorer l'efficacité des médicaments existants
Le problème des moyennes vs les critères de réponse
Vers une médecine des addictions personnalisée

Existe-t-il des critères prédictifs de meilleure réponse :

- Augmentation de la taille de l'effet chez les patients
  - . ayant une consommation d'alcool élevée
  - . ayant une courte durée d'abstinence avant traitement

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

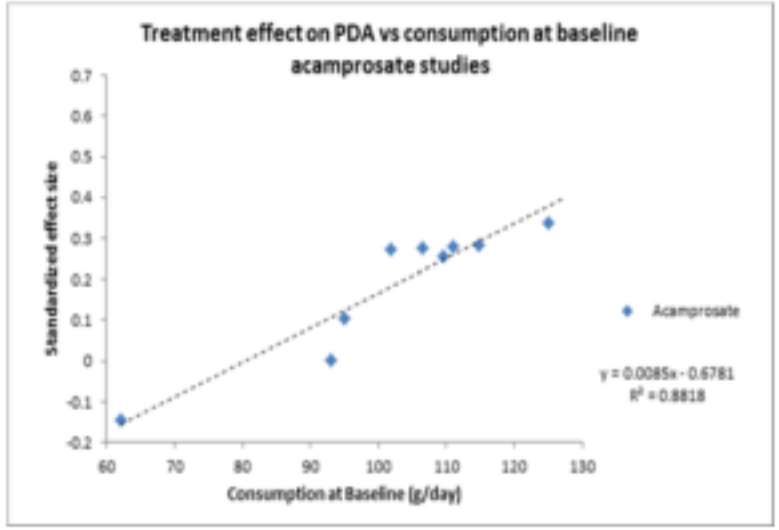
- Acamprosate pour éviter la reprise du 1er verre. Action plutôt sur R- Naltrexone pour éviter le retour à une forte consommation. Action plutôt sur R+ Nalméfène plutôt action sur R+

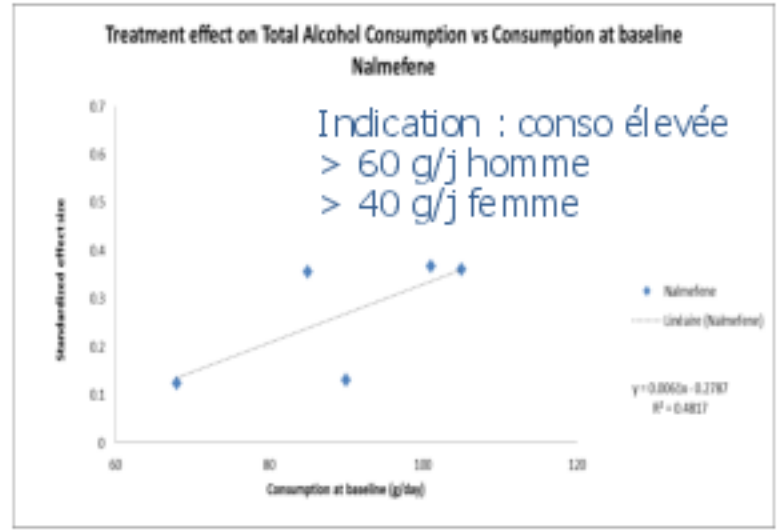
04

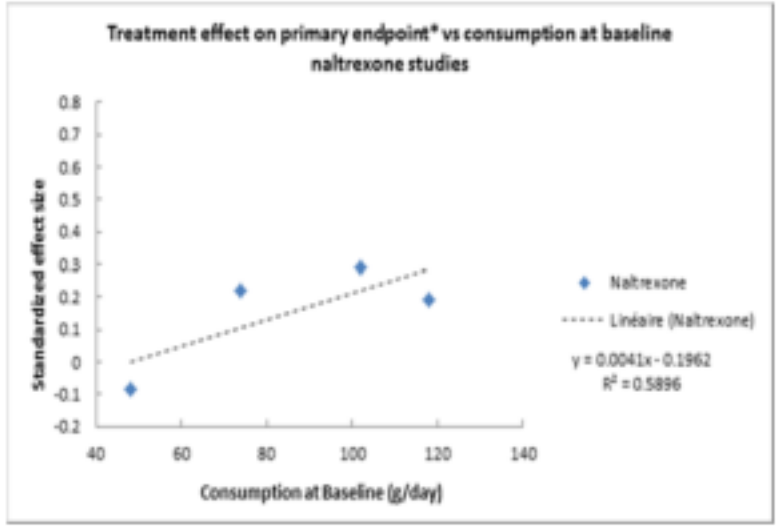
Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

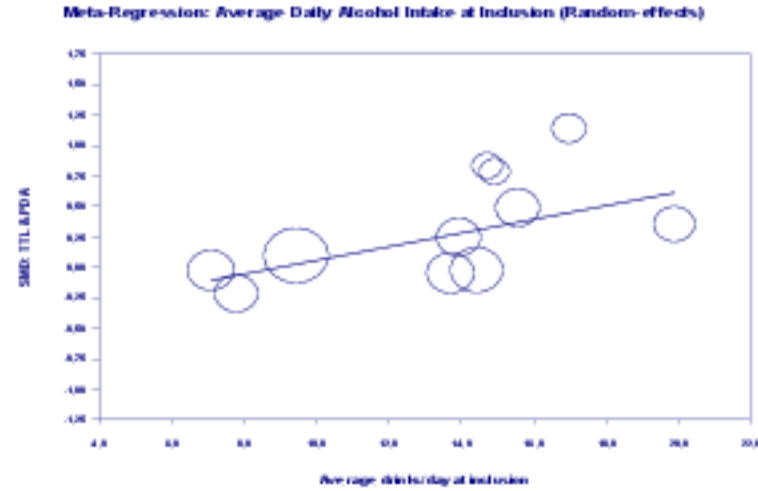
Pr François PAILLE (Nancy)

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









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

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Vers une médecine des addictions personnalisée
Vers 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

Rat : l'efficacité des traitements dépend des souches sélectionnées génétiquement pour leur appétence à l'alcool
Génotypes particuliers
Surtout interactions gènes x environnement

Diverses molécules étudiées : acamprosate, ondansetron, naltrexone : DRD2, GABRA6, GABRB2, 5-HTT…
Topiramate et GRIK1…

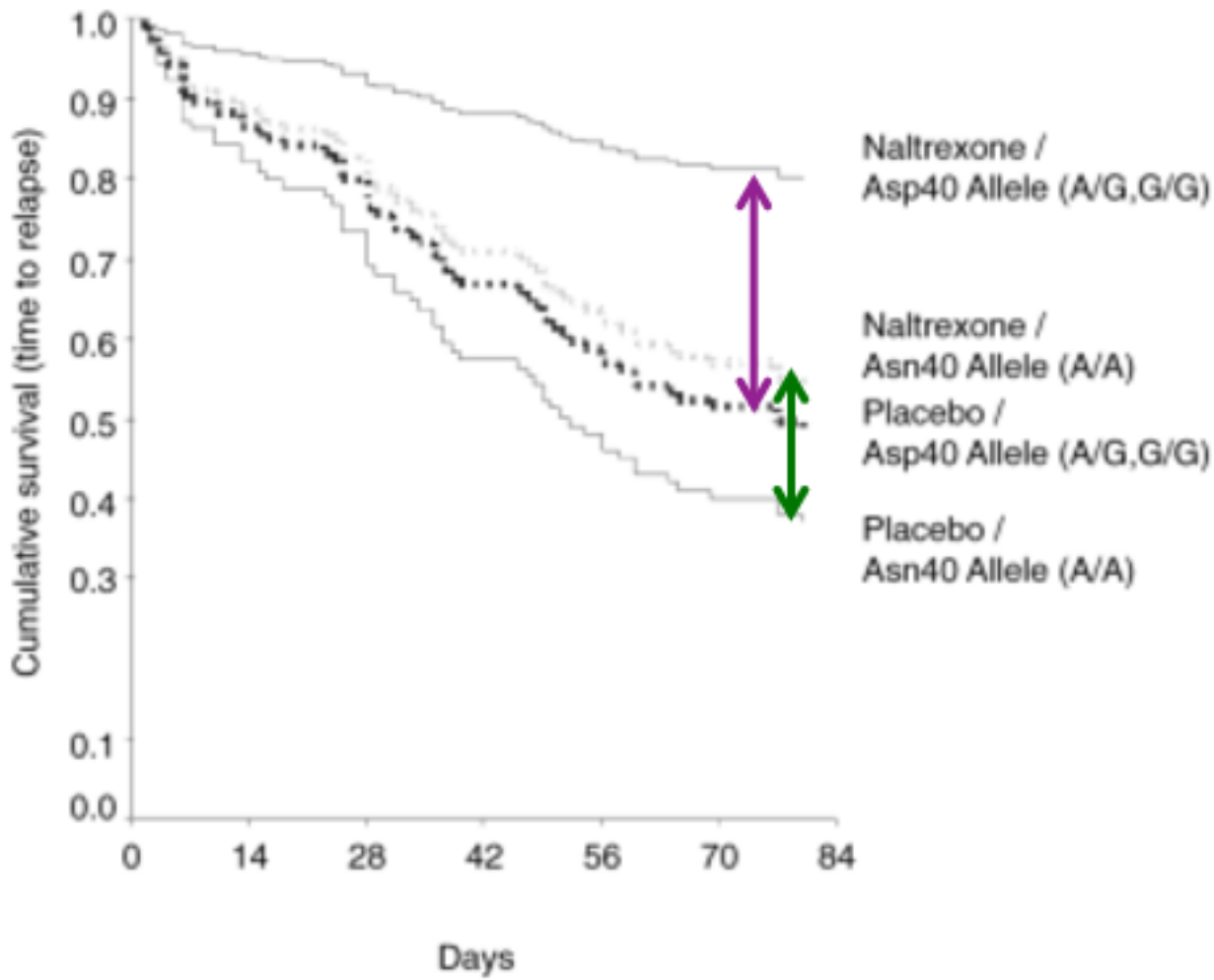
04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Modérateurs génétiques et médicaments

Un certain nombre d'associations ont été récemment évoquées 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 (Oslin)

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Améliorer l'efficacité des médicaments existants

- Associer certains médicaments avec certaines psychothérapies ?

- Associer 2 médicaments de mécanisme d'action différent ?
  - . Acamprosate + naltrexone
  - . Acamprosate + baclofène
  - . Naltrexone ou nalméfène + baclofène…

Pas de données solides actuellement
Il est logique, pharmacologiquement, d'associer 2 médicaments de mécanismes d'action différents

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Des travaux doivent impérativement se poursuivre sur la personnalisation des traitements

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Améliorer l'efficacité des médicaments : vers de « nouvelles » molécules ?

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

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

Xyrem
Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie

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

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Sodium oxybate (GHB)

Les données disponibles :

- 4 Essais contrôlés en DA vs PCB – 941 patients inclus
  . Gallimberti, 1992
  . Di Bello, 1995
  . Gate 2, 2013
  . SMO 032/10/03 (non publiée)
- 3 études ouvertes, randomisées vs produits de référence – 176 patients
- 7 études ouvertes non randomisées – 563 patients
- 1 étude observationnelle (GUM) – 485 patients
- **Des méta-analyses** (D&A)

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Méta-analyse des résultats sur les études contrôlées en DA

	Taux d'abstinencecontinue	PDA / CAD	Conso totale / j	Jours de forte conso
Population globale Toutes doses (N=909)	RR = 1,31	d = 0,23	d = 1,36	d = 0,13
Conso forte ou très forte (OMS). Toutes doses (N=236)	RR = 2,82	d = 0,68	d = 0,72	d = 0,45
Conso forte ou très forte (OMS). 1,25g & 1,75g t.i.d. (N=184)	RR = 2,86	d = 0,69	d = 0,81	d = 0,52
Conso très forte (OMS). 1,25g & 1,75g tid (N=134)	RR = 2,70	d = 0,82	d = 1,00	d = 0,55

P<0.05 pour toutes les tailles d'effet reportées excepté pour le critère jours de forte conso dans l'ensemble de la population et dans la population à très forte consommation

Augmentation de la taille d'effet avec la consommation

Doses de 1,25g t.i.d. et 1,75g t.i.d. : meilleurs résultats = posologies optimales

Population cible

Caractérisation de la taille d' effet	Faible	Moyenne	Elevée

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Sodium oxybate (GHB)

Tolérance

Le profil de tolérance apparaît rassurant (études et pharmacovigilance italienne et autrichienne)

EI les + fréquents, généralement bénins :
Céphalées (19,4 %), vertiges (16,3 %), rhino-pharyngite (11,8 %), fatigue et vertige (8,8 % chacun), somnolence et insomnie (7,3 % chacun), nausées (6,3 %), diarrhée (5,7 %), anxiété (5,5 %)

Question : 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.

Demande d'AMM européenne en cours

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Anticonvulsivants et réduction de consommation - Molécules hors indication

Molécule	Nb d'études	Nb de patients	Effet sur conso	Taille de l'effet	Conso patient
Topiramate Blodgett, 2014 Palpacuer, 2018	7 2	1125	HDD TAC HDD	-0,41 (95%CI:-0,6;-0,21) -0,77 (95%CI: -1,12;-0,42) -0,59 (95%CI:-0,96;-0,22)	Toutes conso
Anticonvul-sivants Pani, 2014 Cochrane	17		Nbre de verres/j HDD	-1,49 (MD) (95%CI:-2,32;-0,65) -0,35 (SMD) (95%CI:-0,51;-0,19)	

Anticonvulsivants et aide au maintien de l'abstinence - Molécules hors indication

Topiramate Blodgett, 2014	7	1125	Abstinence continue Craving	0,47 (95%CI:0,25;0,69) 0,31 (95%CI:-0,04;0,67)	Toutes conso
Anticonvulsivants Pani, 2014 Cochrane	25 8 AC vs placebo	2641 631	Abstinence continue	RR = 1,21 (95%CI:0,97;1,52)	

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Les traitements non médicamenteux

Les TCC restent le « gold standard »

Problème de l'accès à ces méthodes

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Mindfulness / Thérapie d'acceptation et d'engagement

3ème vague des TCC
Beaucoup d'études dans des domaines variés : psychiatrie, addictions, somatique. Des méta-analyses globales avec des tailles d'effet intéressantes

Plusieurs essais cliniques semblent intéressants pour réduire le risque de rechute et de retour à une forte consommation de SPA
Méta-analyse 2015
10 études. Méthodologies différentes, SPA différentes

Auteur	Nb d'études	Nb de patients	Effet sur abstinence Fin du traitement	Effet sur abstinence Suivi	Comparaison ACT vs CBT
Lee, 2015	10 Tabac : 5 Opiacés 2 Metamphétamine : 1 Polyaddiction : 2	1386	g = 0,29 (95%CI:0,08;0,49)	g = 0,43 (95%CI:0,25;0,61)	g = 0,34 (95%CI:-0,04;0,71)

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Un champ émergent : le traitement des troubles cognitifs

Déficits cognitifs fréquents au cours des addictions : attention, mémoire de travail, fonctions exécutives (inhibition, planification, stratégies de décision, jugement…)

- Limitent les possibilités thérapeutiques
- Augmentent le risque de rechute
- => améliorer les fonction cognitives

- **La remédiation cognitive** : programmes en cours de développement

- Les médicaments : rien de pertinent à ce jour

Quelques petites études avec inhibiteurs de la cholinestérase (rivastigmine, galantamine), mémantine… : résultats décevants
Acamprosate ?

Recherches à poursuivre

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Demain...

La stimulation cérébrale transcrânienne ?

- par stimulation magnétique

- par courant continu

04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Développement +++ d'applications pour smartphones pour aider les patients à modifier leurs comportements vis-à-vis des CA.

Objectifs divers :

- Apporter informations
- Evaluer consommation
- Apporter aide et réponse en cas de situation à risque ou de reprise de consommation
- Méthodes thérapeutiques sur applications…

Evaluation préliminaire
A suivre

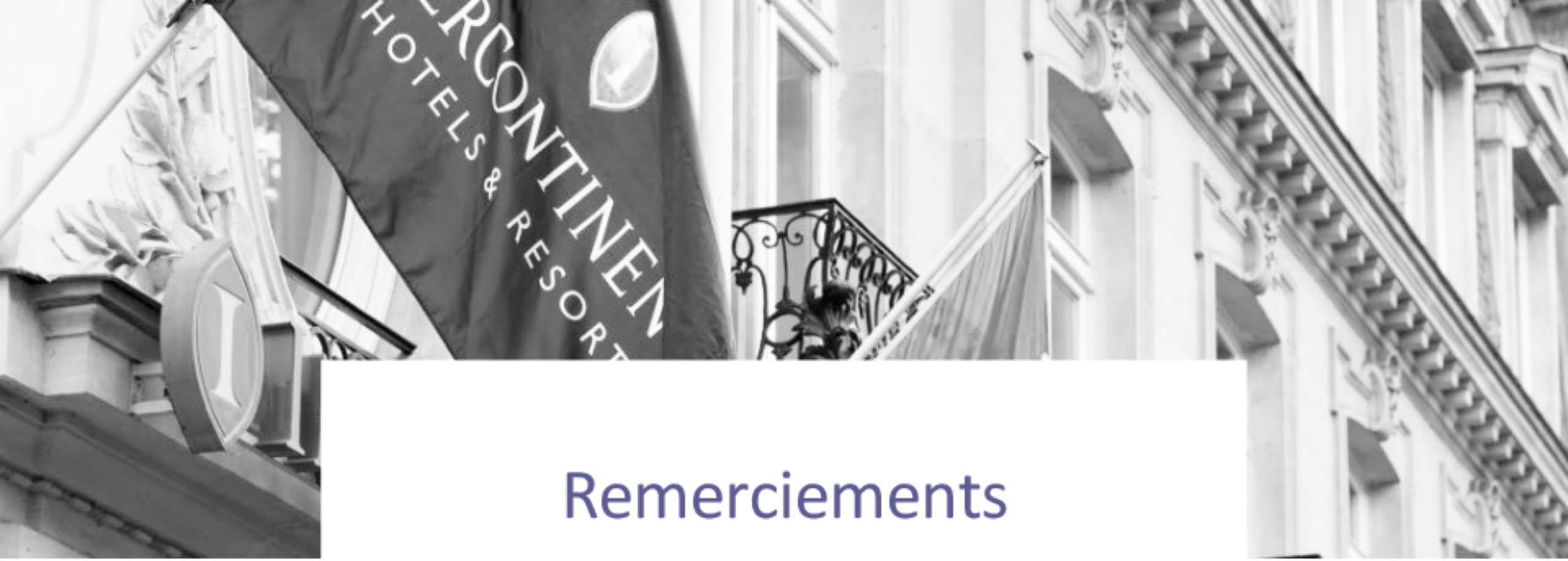
04

Mise au point sur les traitements de la dépendance à l'alcool

Pr François PAILLE (Nancy)

Conclusion

- Des traitements d'efficacité réelle mais limitée
- Des perspectives et des recherches à poursuivre
- Nécessité de disposer d'évaluations de meilleure qualité



Remerciements

Nous souhaitons remercier l'ensemble des experts scientifiques pour leur participation au colloque