

LES MOLECULES EN COURS D'EVALUATION DANS L'ALCOOLO- DEPENDANCE

PERSPECTIVES D'AMELIORATION DE L'EFFICACITE DES MEDICAMENTS

F. PAILLE

Nancy



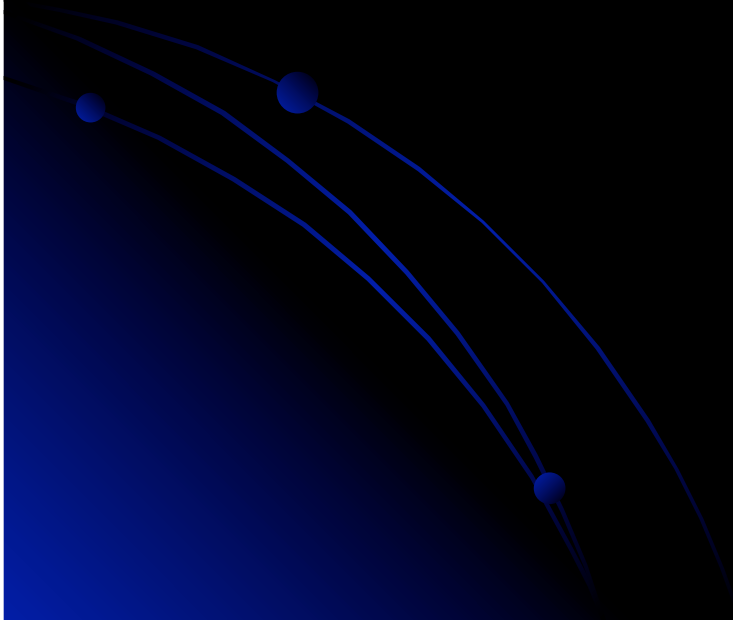
Un certain nombre de molécules ont fait l'objet de publications sur la modification de consommation d'alcool.

Ces études sont souvent limitées, les résultats cliniquement modestes.

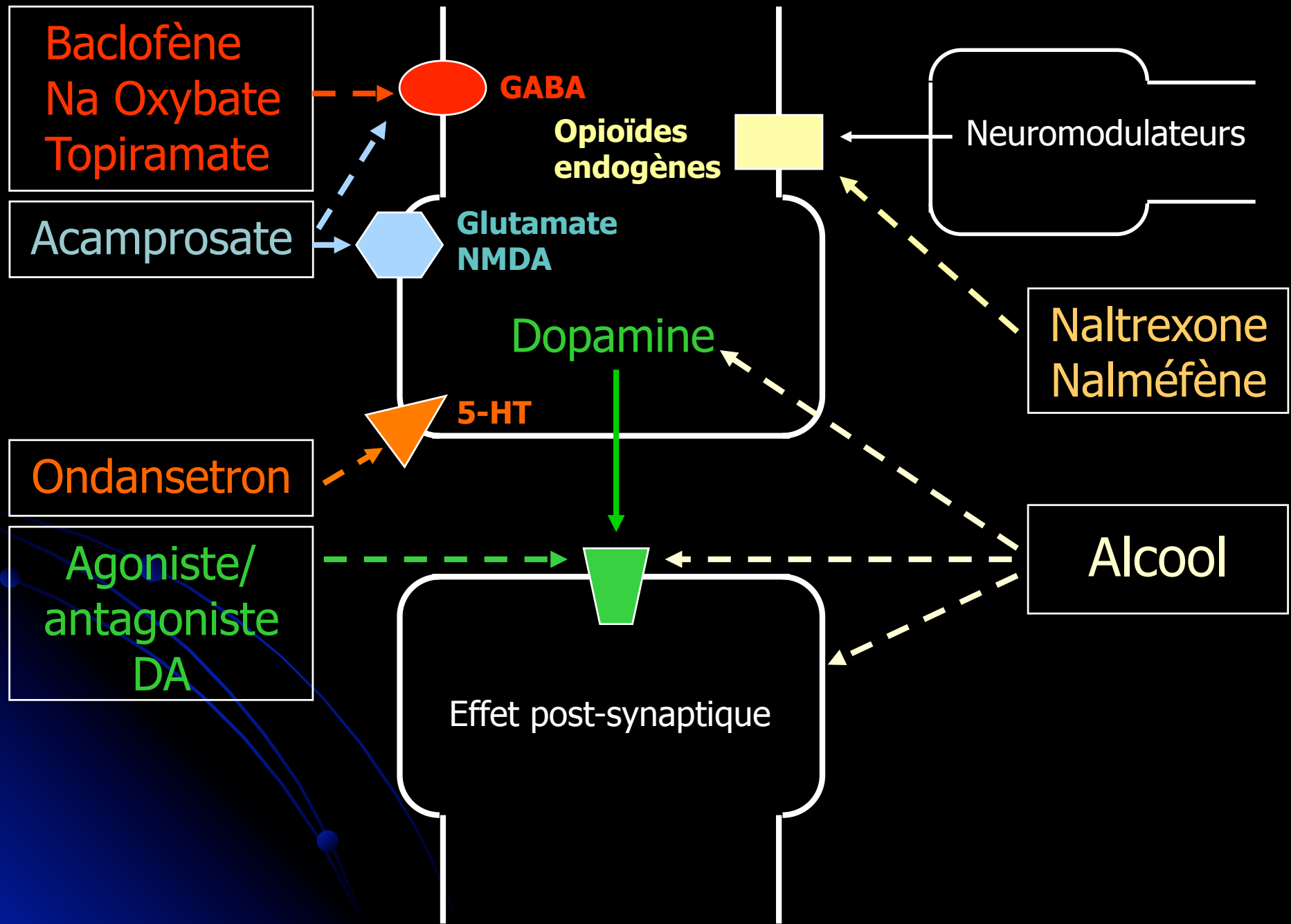
Mais certaines ouvrent des perspectives intéressantes dans différents domaines :

- ❑ Meilleure efficacité sur la consommation
- ❑ Changement de paradigme concernant les objectifs et les modalités du traitement : réduction vs abstinence, traitement à la demande
- ❑ Choix de la molécule guidée par des critères objectifs, psycho-sociaux mais surtout biologiques, génétiques...

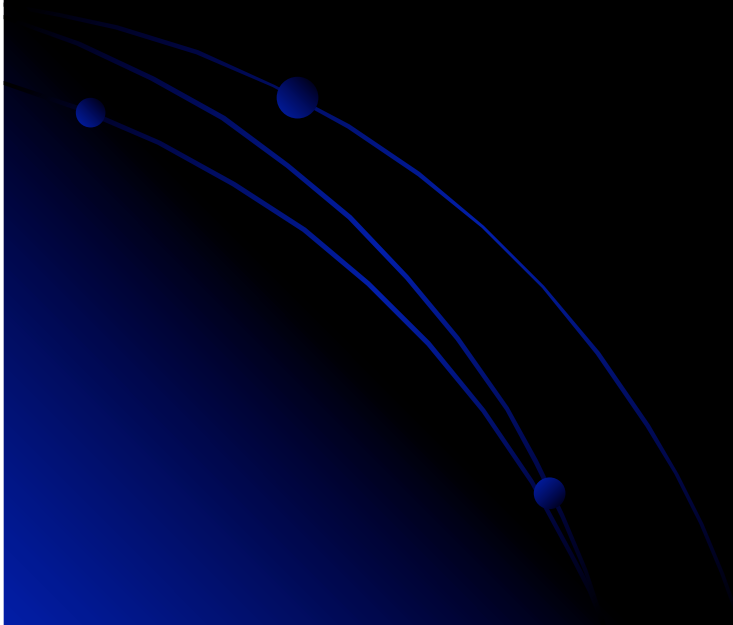
Comment ?



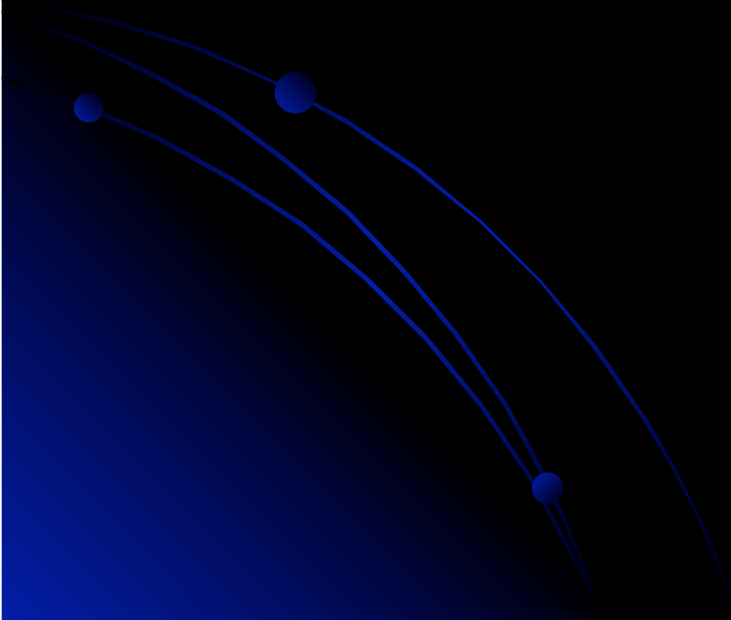
Alcool et système de récompense



Quoi ?



Les molécules agissant sur le système GABAergique



Baclofène

→ B. Nalpas

Les modulateurs du récepteur GABA-B

(CGP 7930, le GS 39783, le BHF 1765...)

Pratiquement pas d'effet agoniste propre en l'absence de GABA.

- Capables d'accroître l'action du GABA ou celle des agonistes directs.

Recherche potentiellement intéressante ?

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).

Etudes méthodologiquement limitées

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

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

Sodium oxybate (GHB)

Mais peu d'études de qualité méthodologique suffisante.

GHB vs placebo : 2 études en DA

- Gallimberti L (1992) : 82 patients – 3 mois
A la fin de l'essai, 11 patients abstinents sous GHB vs 2 sous placebo
- Moncini M (2000) : 17 patients – 6 mois
La méta-analyse porte sur 2 études.

GHB vs disulfirame

- Ferri M (1991) : 40 patients – 3 mois - DA
GHB + disulfirame vs placebo + disulfirame.
Critère de jugement = taux de sorties d'essai (NS)
- Nava F (2006) : étude ouverte sur 86 patients
GHB vs naltrexone vs disulfirame – 12 mois (NS)

Sodium oxybate (GHB)

GHB vs naltrexone

3 études ouvertes, randomisées

- Caputo F (2003) : 35 patients – 3 mois. GHB > NaI

- Caputo F (2007) : 55 patients – 3 mois.

3 bras : GHB + naltrexone > GHB ou naltrexone seuls

- Nava F (2006) : 86 patients – 12 mois (NS)

Tolérance

EI 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. 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

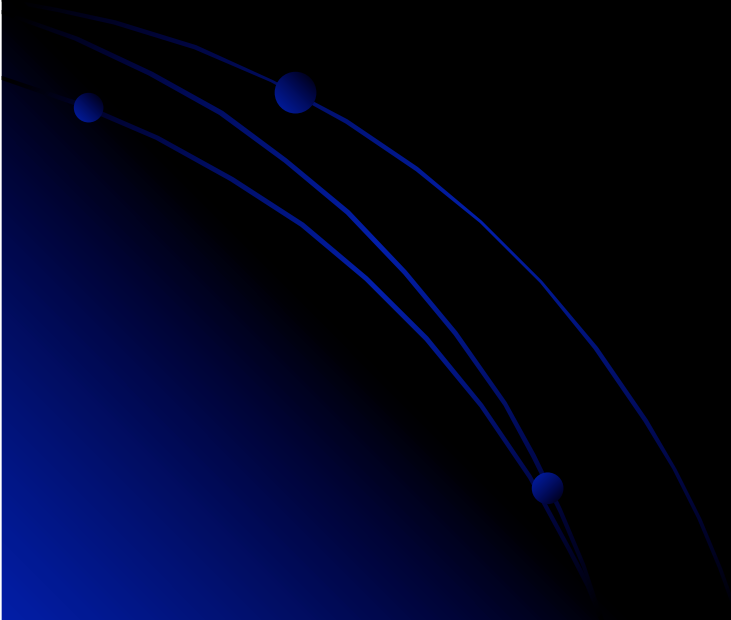
Méta-analyse (Arbaizar B, 2010) :

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.

Les molécules agissant sur le système opioergique



Nalméfène

Antagoniste des opiacés

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. Résultats complets en attente.

Demande d'AMM européenne.

Nalméfène - Etude ESENSE 1

Méthodologie

Evaluer l'efficacité de nalméfène utilisé à la demande vs placebo.

604 patients AD (Nal = 306 – PCB = 298)

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

Durée 6 mois

Critère de jugement principal :

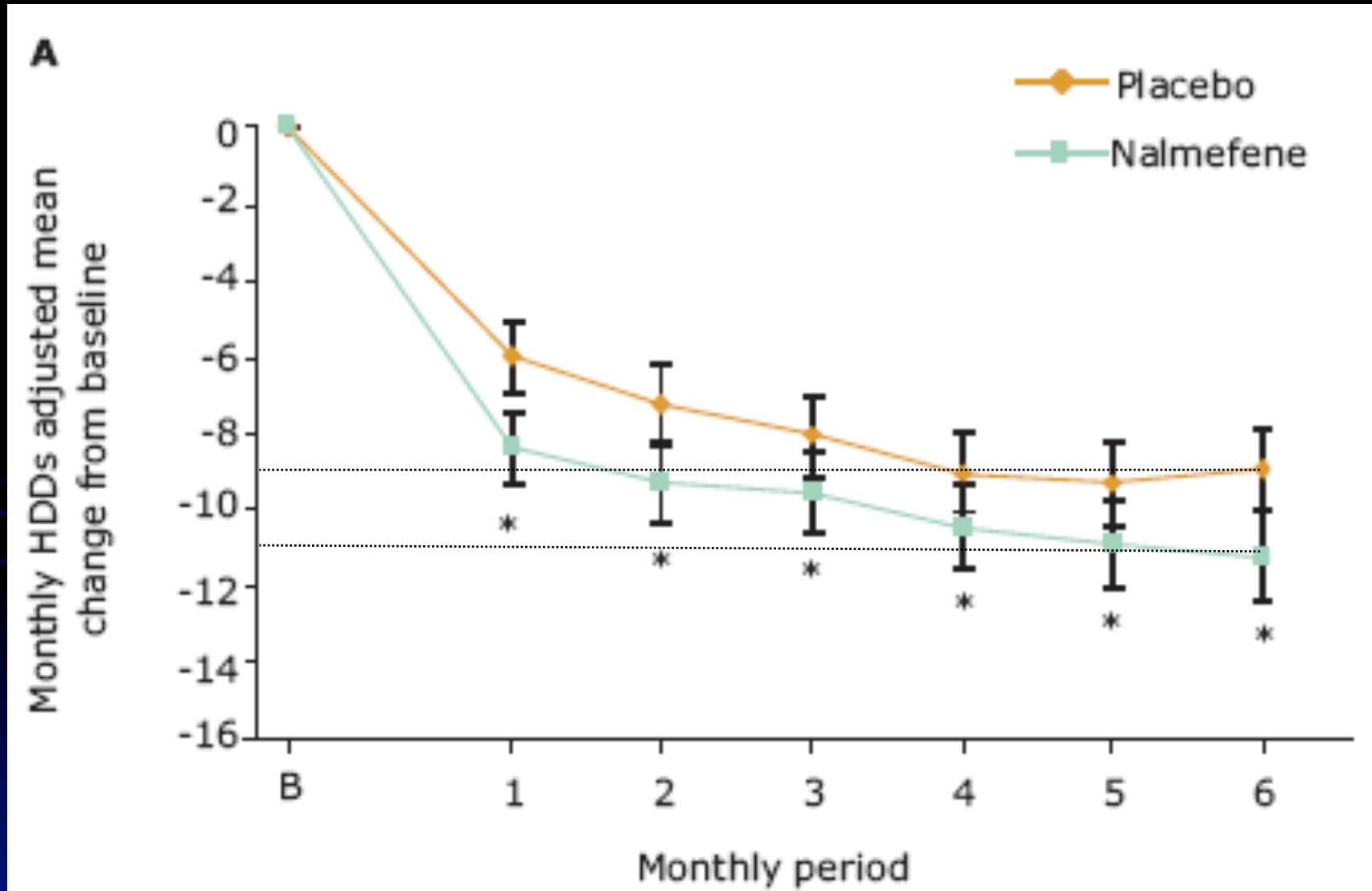
- Réduction du nombre de jours de forte consommation
- Réduction de la quantité moyenne d'alcool / j

Résultats

1/3 femmes

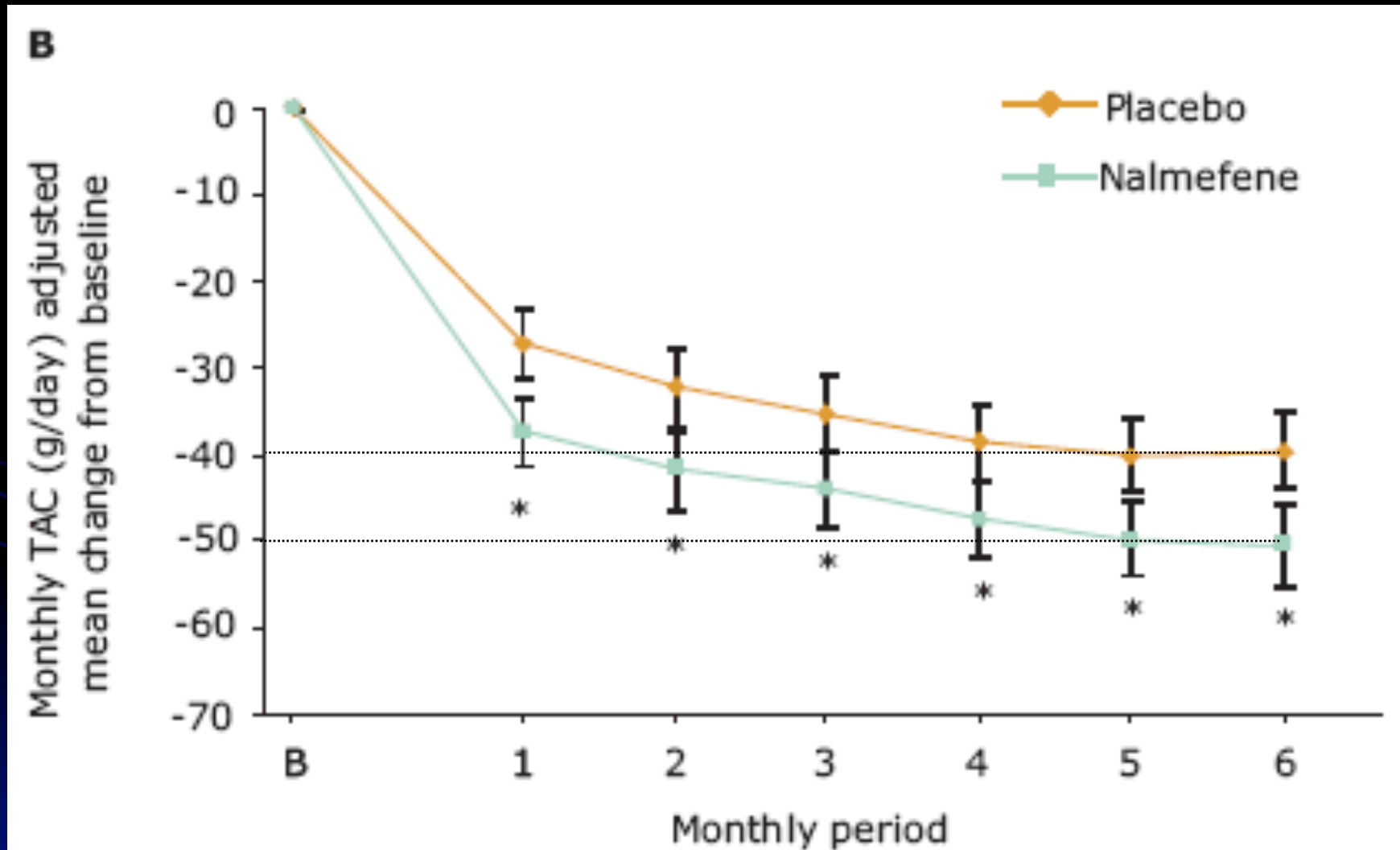
Age : 51/52 ans

Etude ESENSE 1 - Efficacité : Nombre de jours de forte consommation par mois



Etude ESENSE 1 - Efficacité :

Consommation moyenne par jour



Nalméfène - Etude ESENSE1

Résultats

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.

- 7,4 % des patients sous placebo sont sortis d'essai contre 23 % sous nalméfène.

6,7 % sous placebo et 5,9 % sous nalméfène ont présenté des EI graves.

Nalméfène - Etude ESENSE1

Résultats

Tolérance

Et les plus fréquents :

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

Nalméfène - Etude ESENSE2

Objectifs et méthodologie identiques à ESENSE1

Participation de centres français

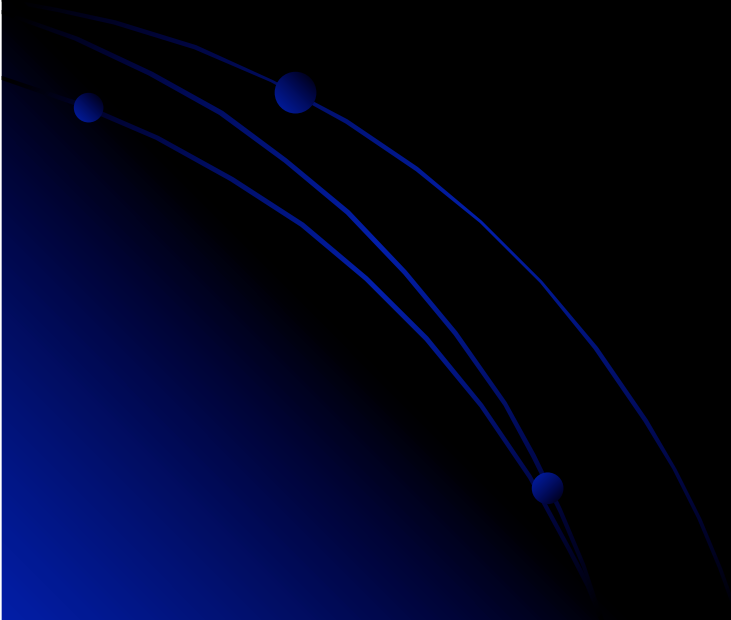
718 patients AD (Nalméfène = 358 - Placebo = 360)

¼ de femmes - 45 ans de moyenne d'âge

Jours forte conso/mois	Inclusion	Modification à 6 mois	p
Placebo	18	7	
Nalmefene	20	7	S

Conso moy alcool/mois (g/j)	Inclusion	Modification à 6 mois	p
Placebo	89	33	
Nalmefene	93	30	S

Les molécules agissant sur le système sérotoninergique



Ondansetron (Zophren, Ondansetron)

Antagoniste des récepteurs 5-HT₃ 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.

Devient 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 par rapport au PCB.

Ondansetron (Zophren, Ondansetron)

La ré-analyse des données a montré que les patients de type B selon Babor (72 % d'alcoolisme à début précoce) répondaient à l'ondansetron, mais pas les patients de type A (67 % d'alcoolisme à début tardif) (Roache JD, 2008).

+ autre étude dans le sens d'une efficacité chez les patients présentant des génotypes particuliers :

- polymorphisme LL/TT du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT) (Johnson BA, 2011).

Ondansetron + naltrexone > PCB chez 20 patients présentant un alcoolisme à début précoce (Johnson BA, 2000).

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)

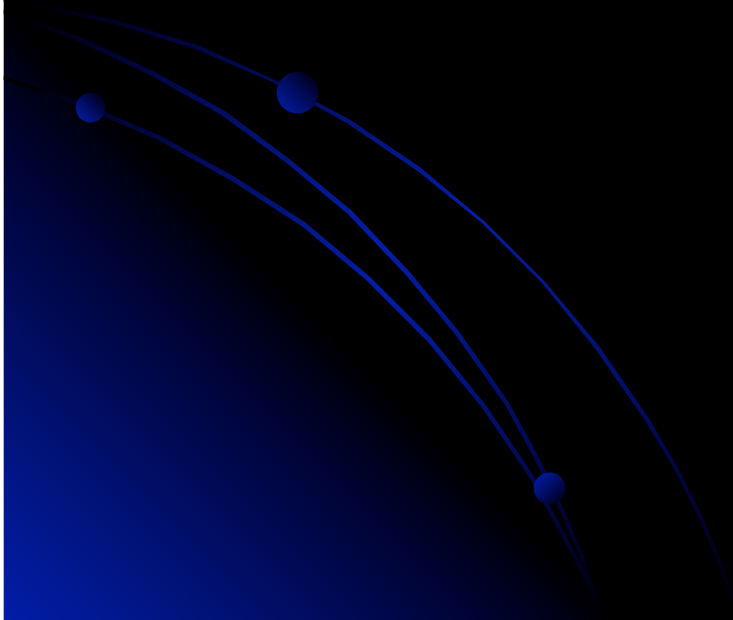
Système dopaminergique

- Antagonistes D3

Système de la Glycine

- Antagonistes transporteur Gly

Les autres possibilités pour améliorer l'efficacité des traitements



Combinaisons de traitements

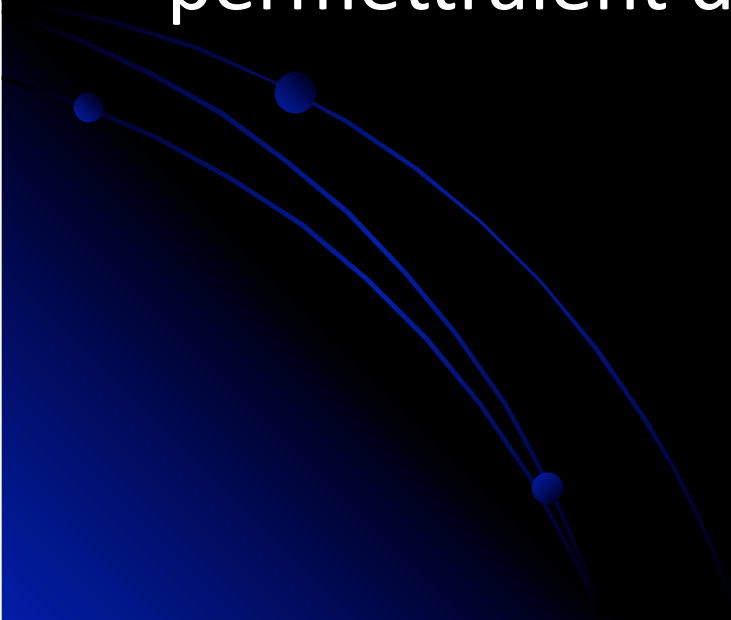
A ce jour, il n'y a guère d'arguments démontrant l'intérêt d'associer 2 molécules de mécanisme d'action différent

• Ou 1 molécule + un type de psychothérapie particulier

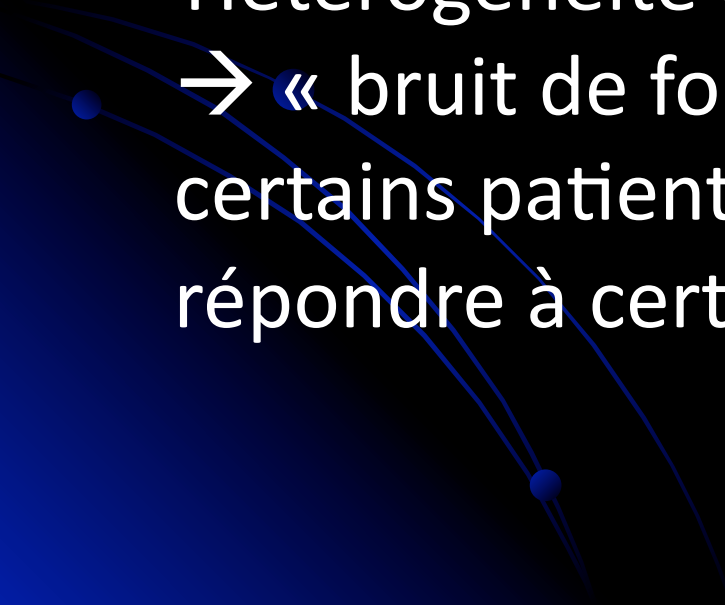
Qui ?

Vers une pharmacologie prédictive ?

Trouver des critères de matching qui
permettraient de personnaliser les traitements



Pourquoi les médicaments actuels ont-ils une efficacité limitée ?

- Système de récompense : pas la bonne cible
 - Mécanismes des addictions complexes
 - Hétérogénéité de la réponse des patients
 - « bruit de fond » qui masque la réponse de certains patients susceptibles de mieux répondre à certaines molécules
- 

Phénotypes et médicaments

Globalement : résultats décevants

Ex.

Acamprosate plus efficace dans les alcoolisations « de soulagement », naltrexone dans les alcoolisations « de récompense ».

L'acamprosate serait plus efficace chez les patients de type 1 ou 2 de la typologie de Lesch (Lesch O, 2001), la naltrexone plus efficace chez les patients de type 3 ou 4 (Kiefer F, 2005).

Envisager des traitements spécifiques pour les « binge drinkers » ?...

Autres critères potentiels de matching

PREDICT study. Mann K, 2009

Objectif : comparer acamprosate, naltrexone et PCB.

Typage réalisé par tests psychométriques et IRM fonctionnelle + TEP.

La naltrexone serait plus efficace chez les patients ayant une réactivité élevée devant des images agréables d'alcool = évaluée par IRM.

La spectroscopie par RM des niveaux de glutamate cérébral pourrait détecter des répondeurs à l'acamprosate...

Aripiprazole (Abilify)

Agoniste partiel du récepteur D2 de la dopamine.
Mécanisme plus complexe ? Action sur la sérotonine.
4 études.

Résultats contradictoires sur la consommation d'alcool.
Myrick H, 2010 : étude de la réactivité (envie de boire, fIRM) induite par la présentation de photographies de boissons alcoolisées ou non.

Les patients sous aripiprazole avaient une
● augmentation de l'activité au niveau du striatum ventral D < témoins + consommation moindre pendant le traitement.

Intérêt chez les patients ayant des difficultés de contrôle (impulsifs) ?

Modérateurs génétique et médicaments

Un certain nombre d'associations ont été récemment mises en évidence entre différents polymorphismes génétiques et des médicaments :

- ❑ **Gène OPRM1** (récepteur mu) et réponse à la naltrexone : les patients porteur de l'allèle Asp40 répondent mieux (méta-analyse – Chamorro, 2011)
- ❑ Associations significatives entre **naltrexone, acamprosate et polymorphismes génétiques des gènes DRD2, GABRA6, GABRB2**
- ❑ **Gène DRD4** (récepteur D4) et effet de l'olanzapine sur le craving pour l'alcool
- ❑ **Gène GRIK1** (subunité GluR5 du récepteur kainite) et effets indésirables du topiramate

En conclusion

De nombreuses recherches pharmacologiques sont en cours, porteuses d'espoir en ce qui concerne le traitement de l'alcoololo-dépendance

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