

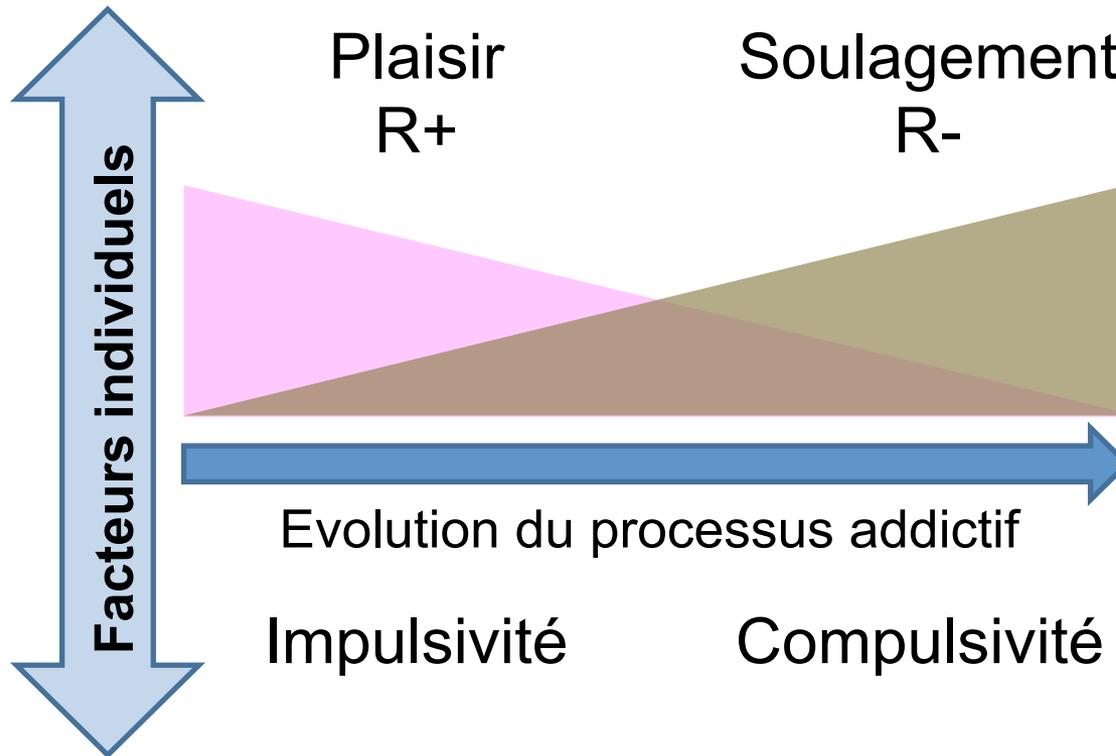
# **Améliorer l'efficacité des traitements médicamenteux en Alcoologie**

F. Paille  
Nancy

## Liens d'intérêt

Essais cliniques	Lundbeck
Interventions ponctuelles : activités de conseil	Ethypharm, Lundbeck
Conférences : invitations en qualité d'intervenant	Lundbeck, Merck Serono
Conférences : invitations en qualité d'auditeur	D&A Pharma, Lundbeck

# Pourquoi consomme t-on des substances psycho-actives ?



Addiction = dysrégulation de différents systèmes de neurotransmission au niveau du système de récompense

Médicaments = restaurer l'homéostasie cérébrale

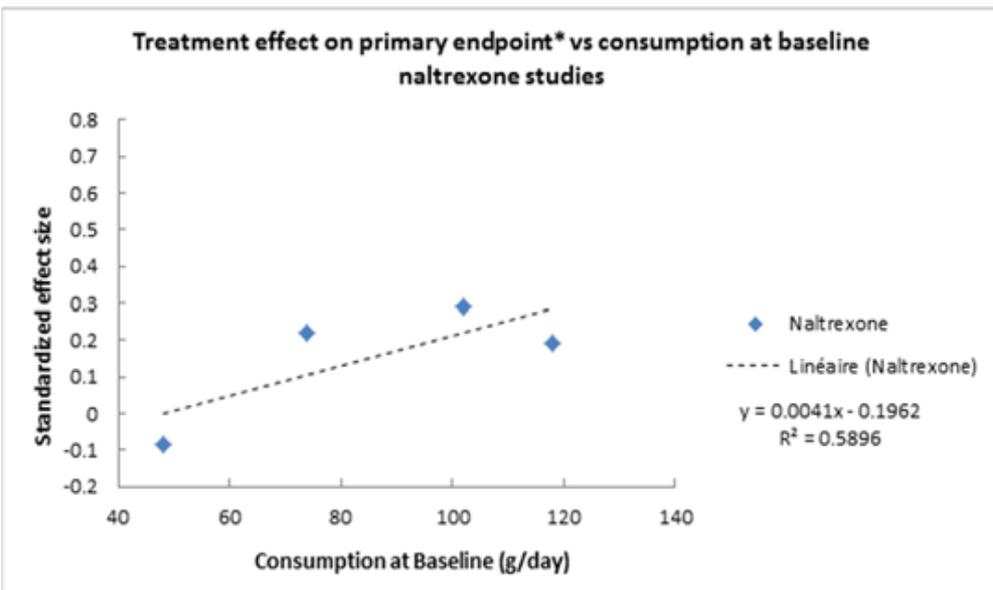
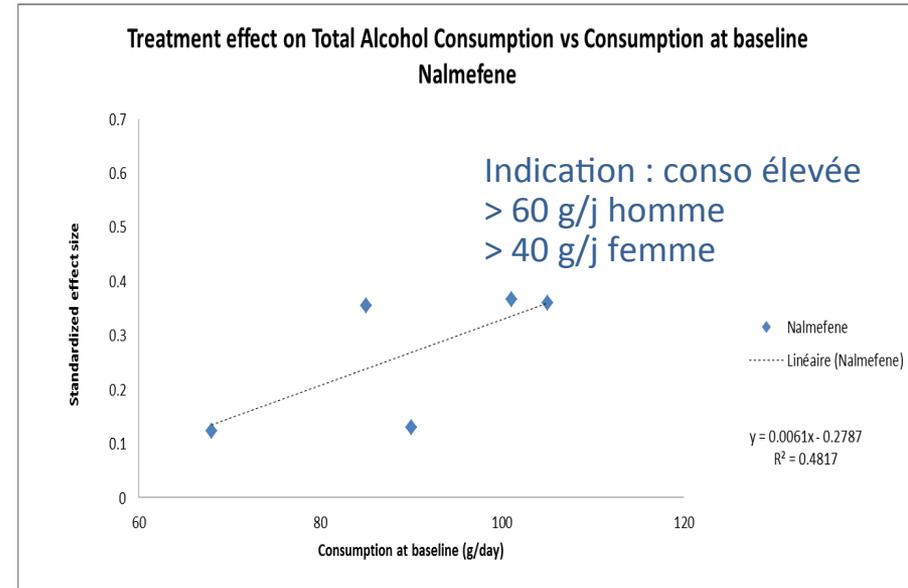
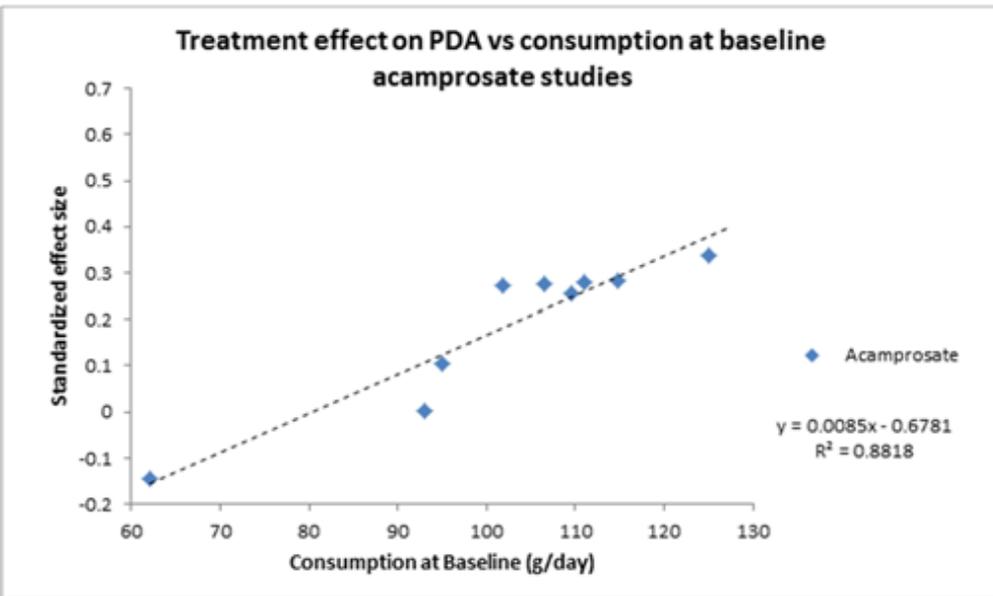
- Les tailles d'effet de l'efficacité des médicaments actuellement disponibles vont de 0,19 à 0,7

Taille de l'effet

Autour de 0,2 : faible – 0,5 : modérée – 0,8 ou plus : forte

- Le nombre de patients à traiter pour avoir un bon résultat supplémentaire va, selon les études, les molécules et les critères utilisés de 6 à 20 ce qui est peu
- Pour tous les médicaments pour lesquels elle a été calculée, une corrélation positive a été trouvée entre la taille de l'effet et la consommation avant traitement

# Evolution de la taille de l'effet en fonction de la 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

Molécules	Mécanisme d'action	Action sur récompense	Action sur conso	Taille d'effet	Conso patient
<b>Acamprosate</b>	Inhibiteur glutamatergique	R-	<b>Eviter reprise 1<sup>er</sup> verre</b> Eviter forte conso	<b>0,359</b> 0,072	Forte conso
<b>Naltrexone</b>	Antagoniste $\mu$	R+	Eviter reprise 1 <sup>er</sup> verre <b>Eviter retour à forte conso</b>	0,116 <b>0,189</b>	Forte conso
<b>Disulfirame</b>	Dissuasion Effet antabuse		Eviter reprise du 1 <sup>er</sup> verre	0,58 (toutes études) <b>0,7</b> (Etudes ouvertes)	
<b>Nalméfène</b>	Antagoniste $\mu$ Agoniste partiel $\kappa$	R+/R-	<b>Réduire conso</b> TAC HDD	0,36 0,33	Forte conso
<b>Baclofène (RTU)</b>	Agoniste GABA-B	R+/R-	<b>Réduire conso ?</b>		Forte conso ?
<b>Oxybate de sodium (SMO)</b>	Agoniste GABA-B R. spécifique	R+/R-	PDA TAC HDD	0,59- <b>0,85</b> 0,59- <b>0,84</b> 0,59- <b>0,82</b>	Forte à <b>très forte conso</b>

# Synthèse

## Utilisation pratique des molécules dans l'alcoololo-dépendance

Réduction de consommation	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1 <sup>ère</sup> ligne 2 <sup>ème</sup> ligne	Nalméfène	Baclofène (RTU)

Abstinence	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM
1 <sup>ère</sup> ligne	Acamprosate Naltrexone	
2 <sup>ème</sup> ligne	Disulfirame	Baclofène (RTU)

## **Baclofène** (Liorésal®, Baclofène Zentiva®)

Agoniste du récepteur GABA-B.

### ■ **Essais cliniques contrôlés** : 8

Etudes à faibles dose (30 à 50 mg/j) : résultats discordants

1 étude à doses variables (30 à 270 mg) : positive sur abstinence

Durée faible – Petits effectifs

Toujours en attente des résultats d'Alpadir et Bacloville

### ■ **Les études observationnelles** ont montré qu'il peut être nécessaire d'utiliser des posologies élevées avec une personnalisation (doses, répartition) selon le craving

## 2 petites études récentes

*Ponizovsky AM et al. J Subst Abuse Treat 2015; 52: 24-30*

Etude DA baclofène 50 mg/j vs placebo

12 semaines de traitement, suivi 1 an

64 patients randomisés

Pas de différence entre les groupes sur l'abstinence et les jours de forte consommation.

*Müller CA et al. Eur Neuropsychopharmacology 2015 ;  
disponible sur internet*

Etude DA baclofène vs placebo

Baclofène titré en fonction des patients : 30 à 270 mg/j

12 semaines - 56 patients randomisés

Abstinence : 15/22 sous baclofène (68,2 %) vs 5/21 (23,8 %) (p=0,014)

Durée d'abstinence cumulée : 67,8 j sous baclofène vs 51,8 j p=0,047

Pas d'effets indésirables graves signalés

# Données de la RTU

Mars à septembre 2014

3570 patients / 70 % hommes / Âge moyen 48 ans

Indication la plus fréquente lors des initiations de traitement : réduction de consommation

## Efficacité :

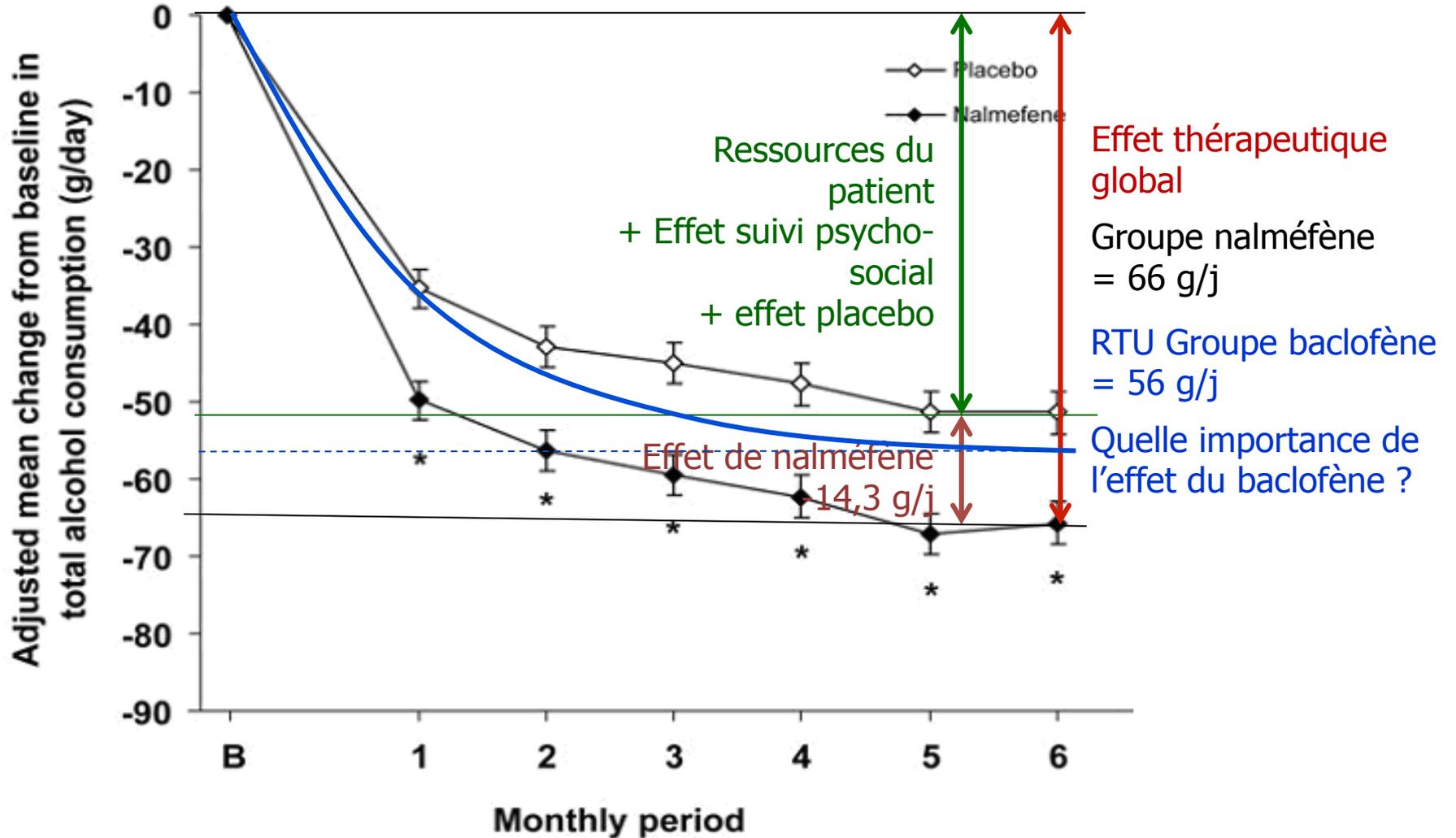
2032 patients ont eu au moins une visite de suivi (délai ??)

### ■ *Initiation du traitement (782 patients)*

- . ↘ moyenne de conso/j = 56 g/j
- . 12 % abstinents à l'initiation, 32 % à la dernière visite
- . Craving : évolution favorable chez 74 % des patients

# Ne pas confondre effet thérapeutique global et effet pharmacologique

B



## **Sodium oxybate (GHB)**

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

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

Etude SMO 032/10/03 - 9 pays européens

**Objectif** = maintien de l'abstinence chez patients dépendants  
Etude randomisée en DA, placebo vs SMO.IR

**5 groupes – 496 patients**

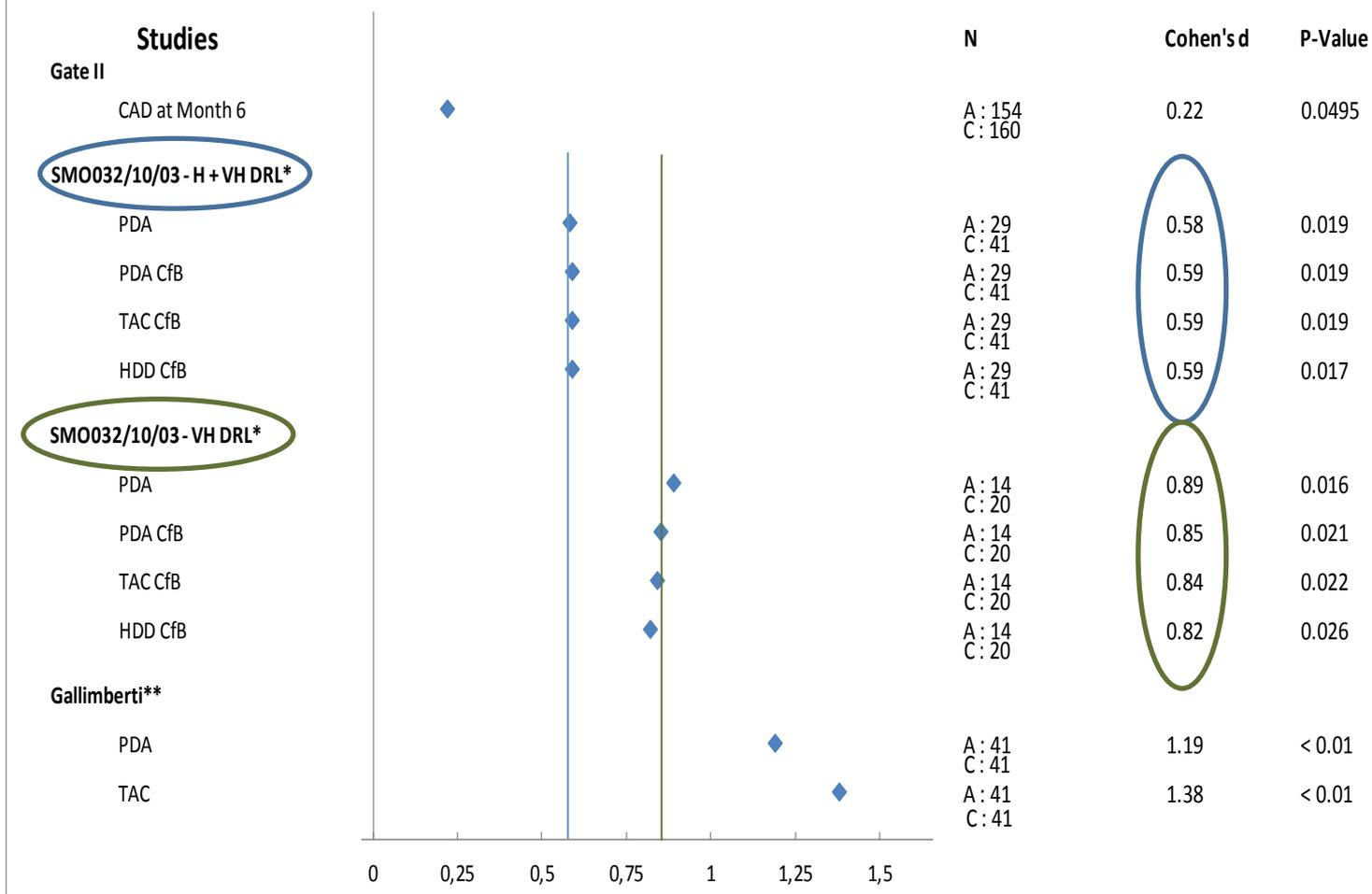
- Placebo
- SMO.IR à 4 posologies différentes (0,75/1,25/1,75/2,25 g)
- + suivi psychosocial type BBCET

**Durée** : 12 semaines de traitement + 1 semaine post-traitement

**Critère principal** = % de jours d'abstinence (PDA)

**Critères secondaires** = TAC, HDD

### Standardized Treatment effect in outcome measures in Sodium Oxybate vs placebo clinical trials

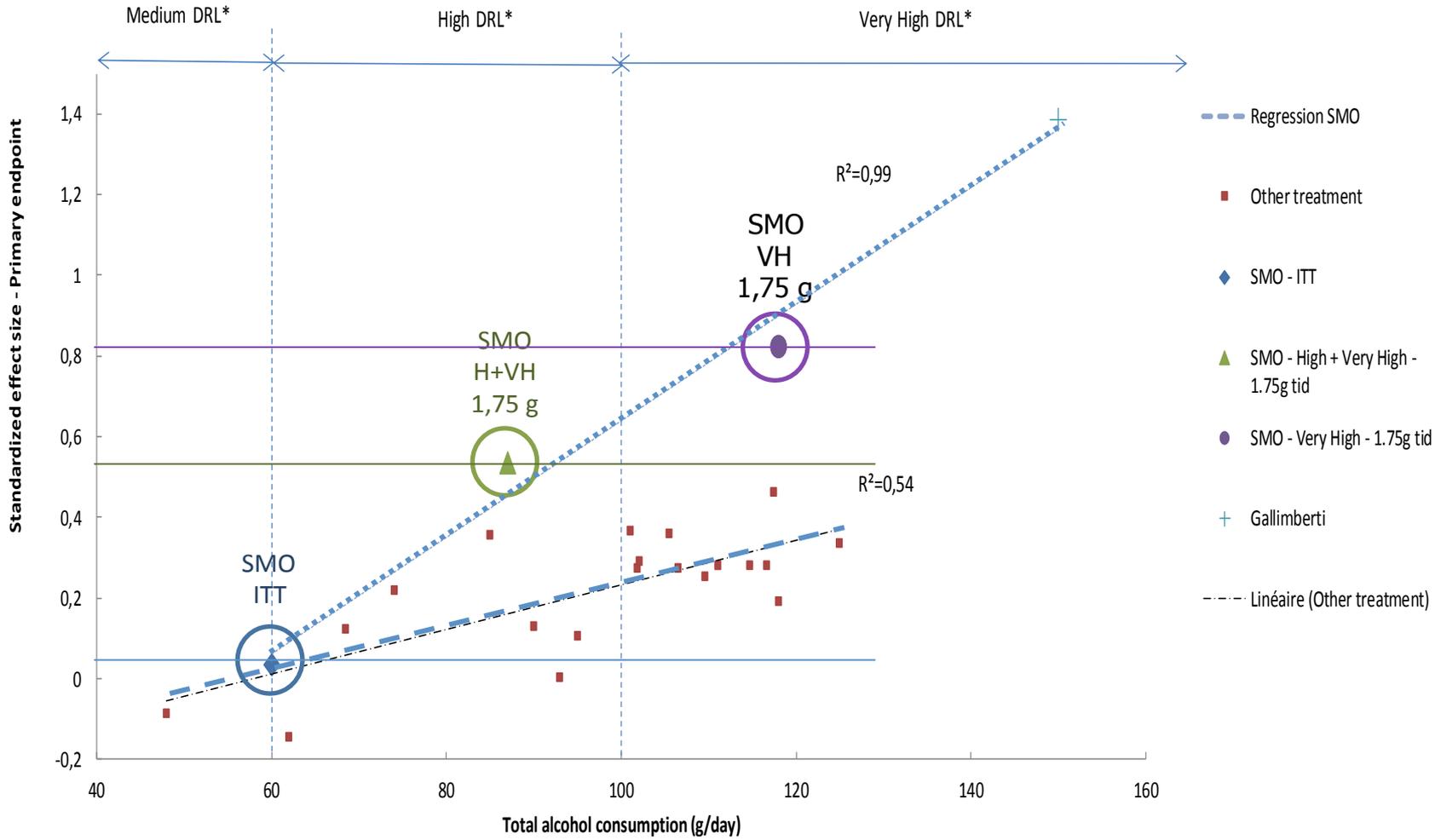


Nombre de patients faible

CfB: Change from Baseline  
 \*: 1.75g dose t.i.d., results at Month 3  
 \*\*: Results at Month 3

# Standardized Treatment effect on primary endpoints vs Consumption at baseline

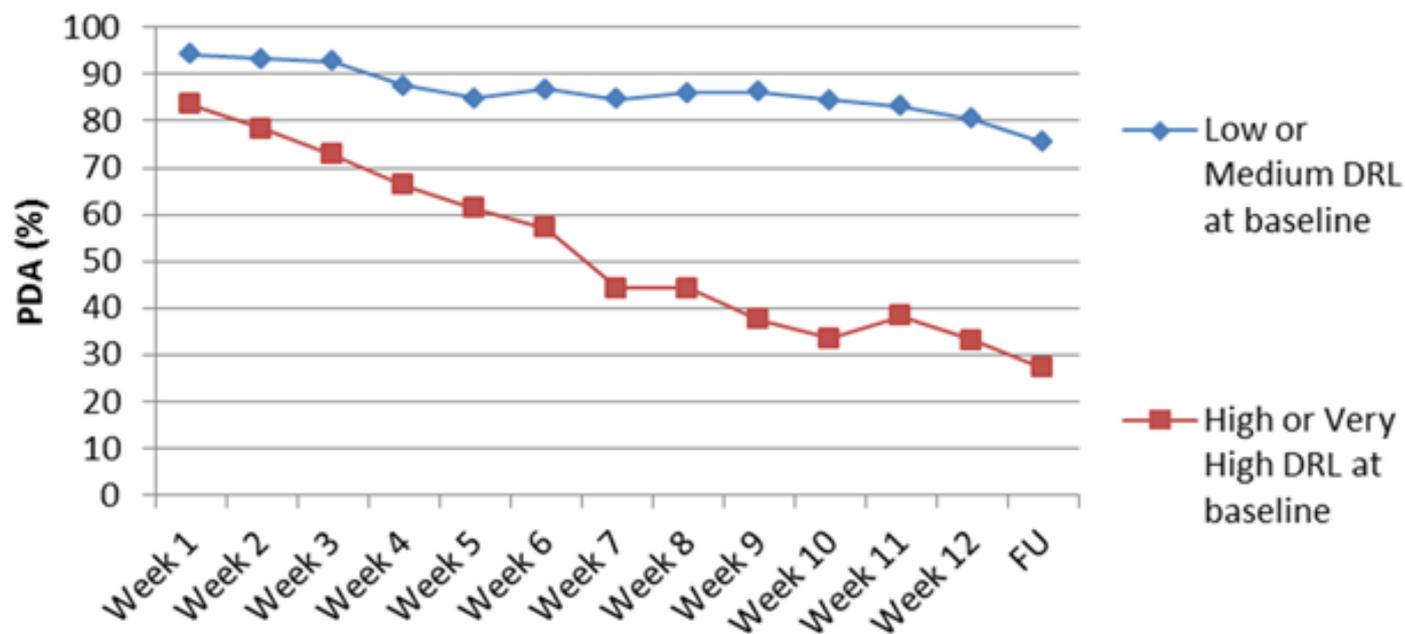
## Sodium Oxybate vs other treatments



\* DRL threshold for men

Standardized treatment effect on primary endpoint: PDA for SMO032/10/03, Acamprosate and Naltrexone studies, TAC for Gallimberti and Nalmefene studies

### Evolution of the PDA over the study period Placebo group (n=99)



# 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. Logique sur le plan pharmacologique

- La pharmacogénétique  
Espoir avec le polymorphisme A118G du gène OPRM1 du récepteur mu (Oslin, 2003) – Résultats discordants  
Non confirmé par Oslin en 2015
- Trouver d'autres molécules

# Les antiépileptiques

## Topiramate,

Antiépileptique GABAergique + autres mécanismes d'action

## Méta-analyse

Blodgett JC et al. Alcohol clin Exp Res 2014; 38: 1481-8

7 essais cliniques – 1125 patients

Effets faibles à modérés du topiramate sur :

- Abstinence ( $g = 0,468 - p < 0,01$ )
- Jours de forte consommation ( $g = 0,406 - p < 0,01$ )
- Craving ( $g = 0,312 - NS$ )

## Autres études avec Gabapentine, Pregabaline, Vigabatrin

# Les antiépileptiques

Pani PP et al. Cochrane 2014

## Anticonvulsivants et alcoolo-dépendance

25 études incluses

Anticonvulsivant vs placebo = 17 études

vs autre médicament = 7 études

vs pas de traitement = 2 études

- Pas de différence pour l'abstinence continue  
8 études - 634 patients - RR = 1,21 [0,97 to 1,52]
- Les anticonvulsivants semblent réduire le nombre de verres par jour de consommation  
11 études – 1126 patients – RR = -1,49 [-2,32 to -0,65]
- et les fortes consommations  
12 études – 1129 participants – RR = -0,35 [-0,51 to -0,19]

*Les auteurs estiment que, compte-tenu de la qualité des études, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure*

# 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. 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 / PCB. D'autres études vont dans le même sens

Des pistes intéressantes

Il en existe d'autres : régulation du stress...

**C'est dommage qu'il n'y ait pas une  
recherche plus forte et structurée en  
neuropharmacologie des addictions**

**A suivre...**