

Pharmacologie

Etats généraux de l'alcool - 11.11.2010

Document téléchargé sur www.beju-addiction.ch



come lend a hand at
www.emieshouseofwhoopass.com

Craving ou appétence ou motivation

- ✓ Envie « irrésistible » de consommer
- ✓ Déclenchée par la vue, l'odeur, les situations, les souvenirs, les émotions
- ✓ Mécanismes neurobiologiques sous-jacents encore partiellement méconnus
- ✓ Difficile à mesurer chez l'homme
- ✓ Grande variabilité personnelle
- ✓ A l'origine de la plupart des rechutes

Place des médicaments dans le traitement de l'alcoolodépendance

- ✓ Vers une alcoologie evidence-based
- ✓ Des études qui mesurent l'efficacité des traitements à court ou moyen terme
- ✓ Les traitements combinés
- ✓ Le rôle particulier de l'adhérence dans le traitement pharmacologique de la dépendance à l'alcool
- ✓ Le cas particulier de l'Antabus

Pharmacothérapie de l'alcoolisme

- ✓ Nombreuses molécules testées
- ✓ Diminution mais pas de suppression du craving
- ✓ Résultats modestes: acamprosate, naltrexone, ondansetron, topiramate, baclofène
- ✓ Résultats nuls: rimonabant, antidépresseurs, buspirone

Le baclofène – Liorésal

- ✓ Agoniste du récepteur GABA-B
- ✓ Indications: Spasticité musculaire, torticolis spasmodique, torticolis simple, lombagos etc.
- ✓ Doses habituelles: 50mg et jusqu'à 300mg dans les spasticités sévères
- ✓ Bonne sécurité d'emploi

Le baclofène dans les addictions

- ✓ Plusieurs essais chez l'homme: Krupitzky 1993, Addolorato 2000, Addolorato 2002, Flannery 2002
- ✓ Résultats intéressants comparables aux autres molécules

Étude sur 84 patients alcoolo-dépendants avec cirrhose

- ✓ 15 mg/j puis 30 mg/j
- ✓ 3 mois
- ✓ Abstinance et abstinance cumulée
- ✓ Dérapage et rechute
- ✓ Mesure du craving
- ✓ Mesure de la biologie hépatique

	Total alcohol abstinence (n [%])		Odds ratio (95% CI)	p
	Placebo	Baclofen		
Child-Pugh A*	1/6 (17)	3/4 (75)	10.3 (0.4-939.7)	0.2381
Child-Pugh B	5/20 (25)	12/20 (60)	4.5 (1.2-17.4)	0.03
Child-Pugh C	6/16 (38)	15/18 (83)	8.3 (1.7-41.3)	0.0094
Total	12/42 (29)	30/42 (71)	6.3 (2.4-16.1)	0.0001

*Point and interval odds ratio estimates and relative p values were calculated using exact logistic regression.

Table 4: Total alcohol abstinence by Child-Pugh classification

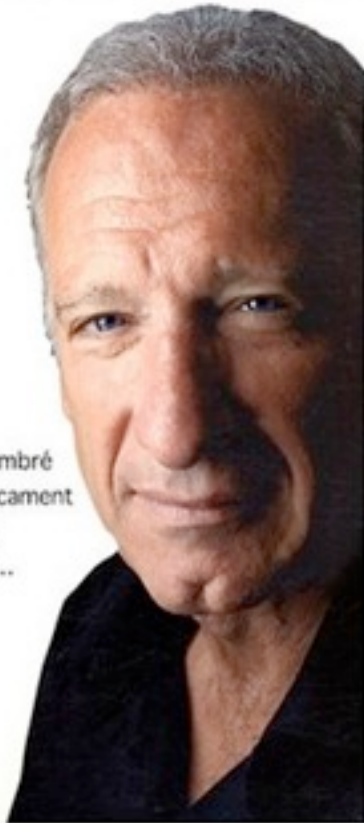
- ✓ 5 patients ont refusé de participer
- ✓ Pas d'effets indésirables: hépatiques ou rénaux
- ✓ Peu de somnolence
- ✓ Odd ratio élevé pour les patients avec cirrhose Child-Pugh C
- ✓ Baclofène peut être prescrit chez les patients alcoolodépendants avec cirrhose

Dr Olivier Ameisen

LE DERNIER VERRE

«Alors que j'avais sombré dans l'alcool, un médicament m'a libéré de l'envie compulsive de boire... Ce livre raconte ma maladie et ma guérison.»

DENOËL



- Dose dépendant
- 3 cas rapportés avec hautes doses de baclofène qui provoque la suppression totale du craving
- Suppression du craving à 3 mg/kg/jour

Acamprosate – Campral

- ✓ Mécanisme d'action n'est pas élucidé
- ✓ Réduit l'activité des récepteurs NMDA impliqués dans les mécanismes de la dépendance
- ✓ 3x2 cps/jour (FS 5.-/jour)
- ✓ ES: diarrhée (10%); prurit
- ✓ CI: grossesse, insuffisance rénale

Etudié chez plus de 5000 patients

19 essais cliniques randomisés

14 pays

Mann K et coll, Alcohol Clin Exp Res 2004

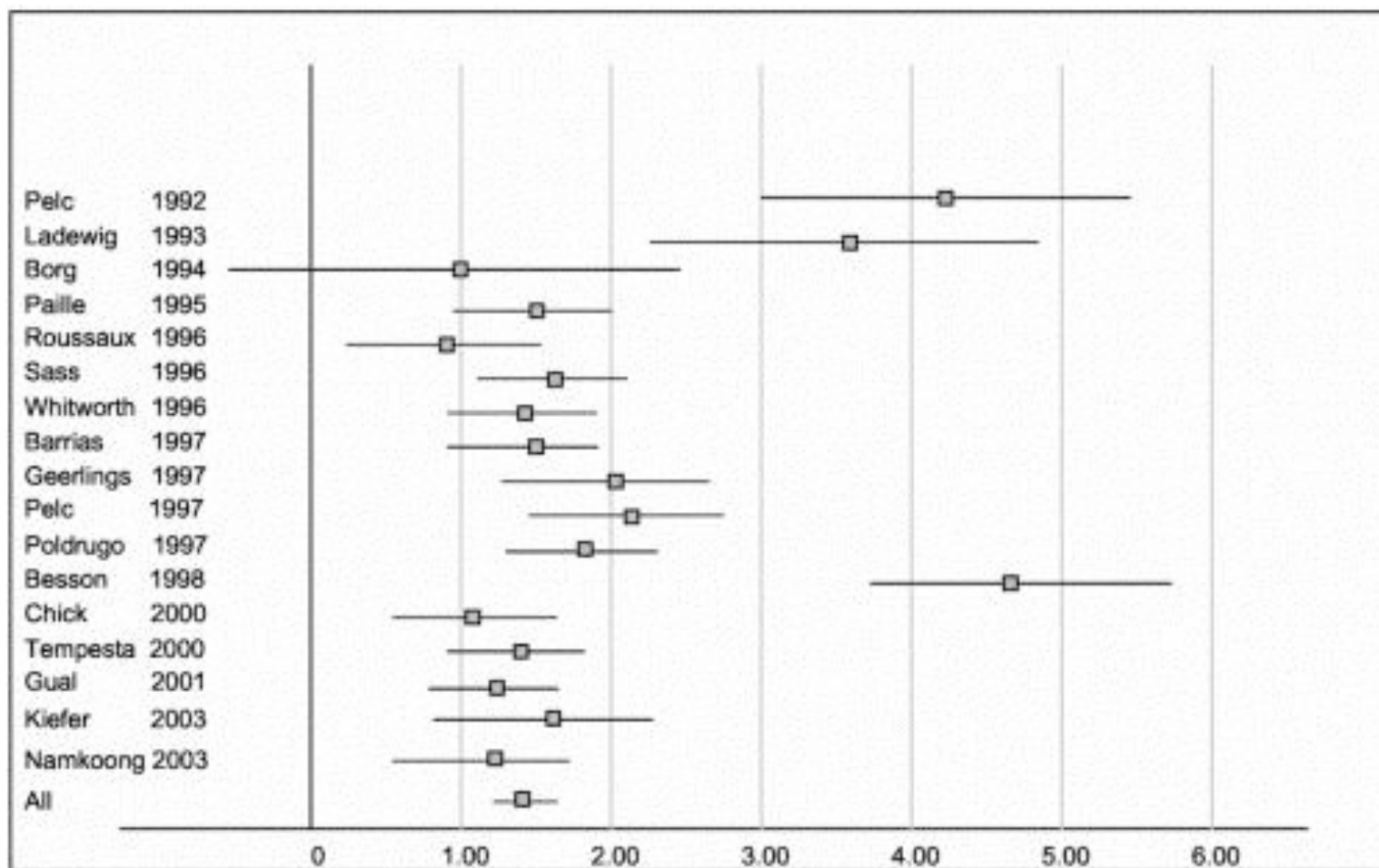
Acamprosate - Campral

Etudes européennes - résultats cumulés

Abstinence continue à 6 mois

- acamprosate 36.1% vs placebo 23.4%

($p < 0.001$)



Caractéristiques des études fortement positives

- ✓ Pelc et al, 1992: N= 102
- ✓ Ladewig et al, 1993: N= 61
- ✓ Besson et al, 1998. N= 110
- ✓ Total: 273

N < 130: la puissance statistique est faible

Chick et al (N= 581): La plus grande étude publiée est négative

- ✓ Le délai d'initiation du ttt était très long:
- ✓ max 56 jours, contre 28 dans les autres études
- ✓ Plus grand degré de sévérité de dépendance que dans beaucoup des autres études
- ✓ Taux de rétention plus faible que dans les autres études

Les grandes études américaines sont négatives...

- ✓ Etudes européennes positives
- ✓ Acamprosate sur le marché américain depuis 2004
- ✓ Données européennes ré-analysées
- ✓ Résultats première étude acamprosate US
(Mason, 2006)
- ✓ Résultats COMBINE (Anton et coll. JAMA, 2006)

- ✓ L'acamprosate a montré une efficacité pharmacologique dans l'aide au maintien de l'abstinence d'alcool
- ✓ Cette efficacité est cliniquement limitée. Il doit être associé à un accompagnement psycho-social
- ✓ Sa tolérance est bonne. CAVE: insuffisance rénale
- ✓ Les perspectives d'avenir sont les stratégies pour augmenter la compliance, l'identification des bons répondeurs et les associations d'addictolytiques

Naltrexone – Naltrexin

- ✓ Antagoniste des récepteurs opiacés
⇒ Réduit effets positifs de l'alcool
- ✓ 1 cp/jour (FS 6.-/jour)
- ✓ ES: nausées (10%), céphalée (6%), tr. sommeil, angoisse, douL. abdominales, tr. libido, tests hépatiques perturbés
- ✓ CI: opiacés, insuffisance hépatique

- ✓ 15% arrêt médication en relation avec effets secondaires
- ✓ Prendre après les repas
- ✓ Test urine + hépatiques avant début ttt.
- ✓ 1 étude mesurant la compliance: taux rechute 14% (naltrexone) vs 52% (placebo) c/o patients compliants

✓ 3 méta-analyses publiées

...concluent que la naltrexone est en moyenne plus efficace que le placebo

Perspectives de développements

- ✓ Cibler l'indication des addictolytiques
 - Identification chez les alcooliques d'un génotype du récepteur μ aux opioïdes répondant à la naltrexone
Oslin DW et al, N.Psy.Pharm. 28(8): 1546–52, 2003
 - Histoire familiale + préférence pour les solutions fortement sucrées
Kampov–Polevoy AB et al, abst. 644: congrès RSA 2004
 - Cas de l'ondansetron pour l'alcoolisme apparu avant 25 ans
Johnson BA et al, Alc.Clin.Exp.Res. 24(5):737–42, 2000

✓ Améliorer la compliance

- Attitude motivationnelle pour la compliance médicamenteuse à inclure dans le soutien psycho-social
- Administration d'une forme dépôt de naltrexone

Kranzler HR et al, *Alc.Clin.Exp.Res*, 28(7): 1051–59, 2004

✓ Combinaisons d'addictolytiques

- Acamprosate–naltrexone

Kiefer F et al, Psychopharm. 162(4):433–7, 2002

COMBINE Study Research Group, NIAAA

- Ondansetron–naltrexone

Johnson BA et al, Alc.Clin.Exp.Res. 24(5): 737–42, 2000

- ✓ Prise de naltrexone de manière ciblée par rapport aux situations à risque :
 - Peu d'évidence d'efficacité
 - Efficace sur le craving en association avec un programme de consommation contrôlée, chez des dépendants légers à modérés

Rubio G et al, J.Sub.Abuse.Treatment, 2002

Kranzler HR, J.Clin.Psychopharm. 2003

Srisurapanont M et al, The Cochrane Library, 2004

Antabus – Disulfiram

- ✓ Inhibe aldéhyde deshydrogénase
- ✓ Réaction alcool/disulfirame
 - Accumulation acétaldéhyde
 - Malaise, flush, tachycardie, palpitations
 - Décompensation cardiopathie ischémique, insuffisance respiratoire

- ✓ 200 mg /jour, ½ cp (0.35/jour)
- ✓ Débuter après 2-3 jours d'abstinence complète
- ✓ Tests hépatiques
- ✓ Fonds d'œil
- ✓ Polyneuropathie périphérique

Disulfirame – forme orale

- ✓ 5 études randomisées (1207 patients),
forme orale
- ✓ Evidence inconsistante de réduction de la
fréquence de la consommation

Disulfirame - implants

- ✓ 6 études randomisées (282 patients)
 - ⇒ Pas d'augmentation du taux d'abstinence
 - ⇒ Taux plasmatiques inefficaces
 - ⇒ Infections

Ondansétron

- ✓ Antagoniste des récepteurs 5-HT₃
 - ⇒ Récepteurs 5-HT₃ régulent activité dopaminergique
 - ⇒ Voies dopaminergiques impliquées médiation des effets positifs de l'alcool
 - ⇒ Dysfonctionnement sérotoninergique associé à dépendance à l'alcool

- ✓ 271 patients randomisés 4 groupes, placebo + 3 dosages ondansétron
- ✓ A 3 mois, patients avec alcoolo-dépendance précoce sous ondansétron ↑ nombre de jours abstinents, ↓ verres par jour
- ✓ Pas de différence subst. active/placebo pour patients avec alcoolo-dépendance survenue après 25 ans

Topiramate

- ✓ 150 patients randomisés topiramate/placebo
- ✓ A 3 mois, patients avec alcoolo-dépendance sous topiramate
 - ✓ réduisent consommation de 3.1 verres/jour de consommation, 27.6 % jours de forte consommation
 - ✓ augmentent de 26.2 % le nombre de jours d'abstinence
 - ✓ réduisent GGT et le craving

Topiramate – revue

- ✓ Les meilleurs résultats comparativement pour naltrexone
- ✓ Topiramate réduit le craving et les symptômes de sevrage
- ✓ Augmente la qualité de vie

Conclusions

- ✓ Acamprosate et naltrexone sont efficaces, effets modestes et de courte durée
- ✓ Topiramate et baclofène sont prometteurs
- ✓ Disulfiram est difficile à évaluer
- ✓ La combinaison est nécessaire – traitement de la cause et des conséquences

