



Médicaments dans le traitement de la dépendance à l'alcool

Acophra: 06-10-2016

Dr Olivier Lejeune

CSAPA Service Pr Zoulim
Hôpital de la Croix Rousse

Addictologie-Pôle médecine urgence
CH Lucien Husserl

Mortalité élevée

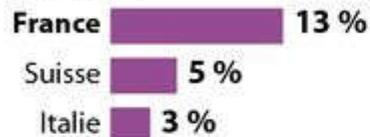
L'alcool : 49 000 morts par an

Décès dus à l'alcool en France en 2009

36 500

chez l'homme

En % de la mortalité masculine



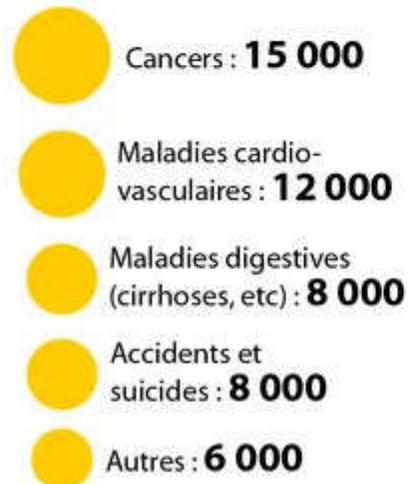
12 500

chez la femme

En % de la mortalité féminine



Décès attribuables à l'alcool



Consommation d'alcool en France



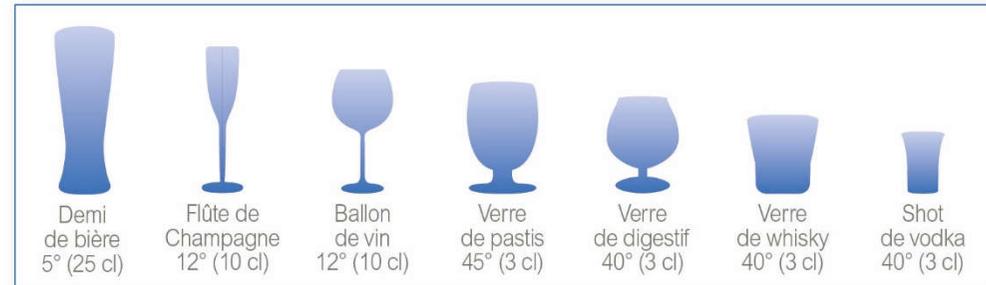
*Recommandations médicales : 0,5 verre par jour (1 verre = 10 cl de vin = 25 cl de bière = 3 cl de whisky ou d'alcool à 40°)

Source : European Journal of Public Health

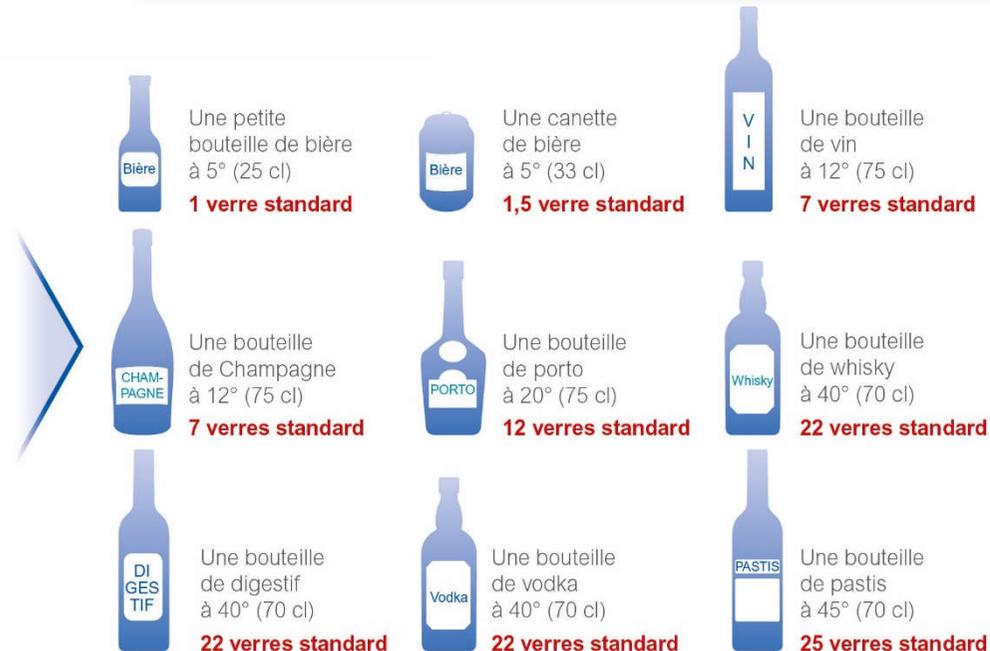


1 unité d'alcool= 1 verre standard=10g d'alcool pur

Tous ces verres, tels que servis dans les bars,
contiennent la même quantité d'alcool pur :
environ 10 grammes, soit un verre standard (1)



On peut aussi se repérer en
connaissant le **nombre
de verres standard d'alcool
contenus dans une bouteille (2)**



1) Com-Ruelle L. and Célant N. Evolution de la prévalence des différents profils d'alcoolisation chez les adultes en France de 2002 à 2010. BEH 7 mai 2013;16-17-18:185-90

2) Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool. INPES. www.inpes.sante.fr

Niveaux de consommation d'alcool et risques associés selon



Niveaux de risque	TAC* (g/jour) - femmes	TAC* (g/jour) - hommes
Risque « très élevé »	> 60 g	> 100 g
Risque « élevé »	40 - 60 g	60 - 100 g
Risque « moyen »	20 - 40 g	40 - 60 g
Risque « faible »	1 - 20 g	1 - 40 g



*TAC : Total Alcohol Consumption (consommation totale d'alcool) en g/jour

1) WHO. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and related Harm, 2000:38,48-54

Définitions de l'alcoolodépendance CIM 10

Définition de la CIM 10 en 6 points:

1. Tolérance accrue
1. Syndrome de sevrage en cas de diminution ou arrêt de consommation
1. Persistance de la consommation malgré les conséquences et les conseils
1. Obsession vis à vis de l'alcool
1. Consommation incontrôlable
1. Désir puissant ou compulsif de consommer de l'alcool

Définitions de l'alcoolodépendance DSM V

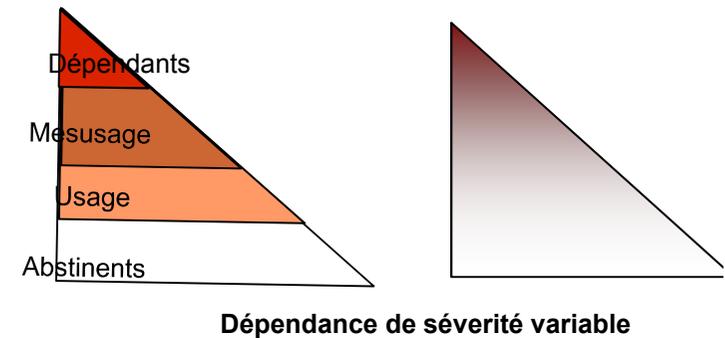
Le DSM IV distinguait *la dépendance* et *l'abus ou l'usage nocif d'alcool*

Le DSM V (paru en mai 2013) modifie cette approche en créant un *continuum* qui rassemble les différentes catégories de mésusage en une seule terminologie: *les troubles liés à l'usage de l'alcool*

Le diagnostic sera établi dès la présence de 2 critères sur 11 possibles

3 niveaux de sévérité:

- faible pour 2 à 3 critères
- modéré pour 4 à 6 critères
- sévère au-delà de 6 critères



Nous passons ainsi d'une classification catégorielle (abus ou dépendance) à une classification dimensionnelle graduant la sévérité d'un même « diagnostic » : le trouble lié à l'usage d'alcool

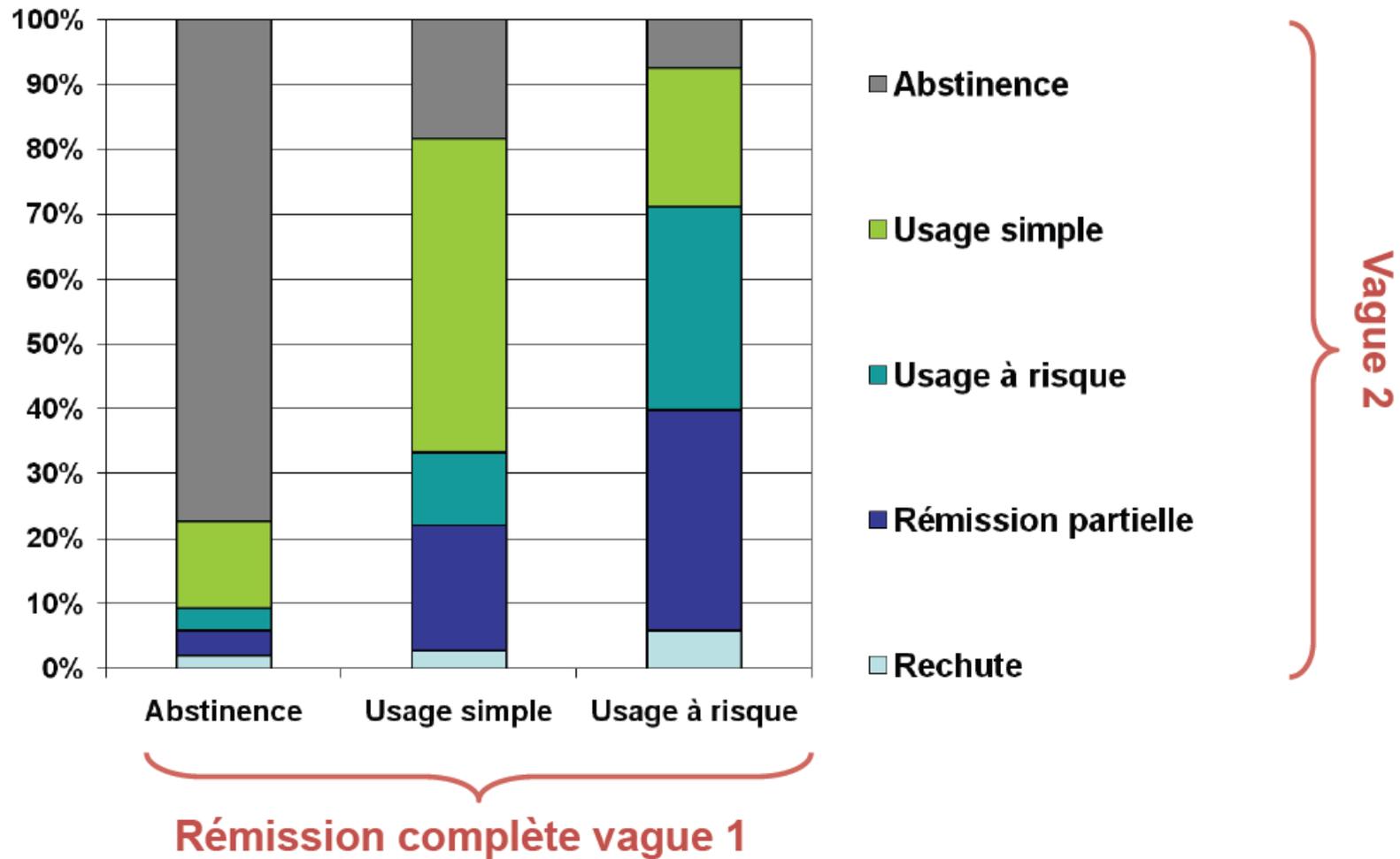
L'abaissement du seuil de diagnostic est susceptible d'interroger les patients, comme ceci est d'ores et déjà observé sur les étudiants en médecine qui, confrontés au nouveau DSM V, constatent souvent leur entrée dans le club plus ouvert des « troubles liés à l'usage d'alcool » *F.Paille*

Rates and Correlates of Relapse Among Individuals in Remission From DSM-IV Alcohol Dependence: A 3-Year Follow-Up

Deborah A. Dawson, Risë B. Goldstein, and Bridget F. Grant

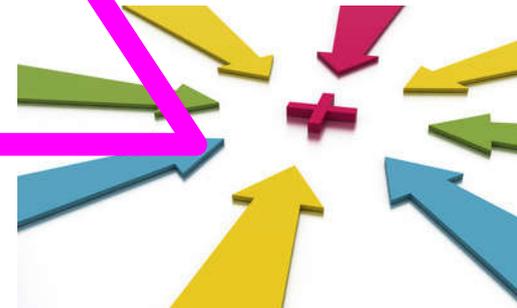
2109 individus alcoolodépendants en rémission
complète depuis \geq 12 mois à la vague 1

Stabilité de la rémission à 3 ans





**Produit
psycho
actif**



Contexte

Hôpital/Clinique
psychiatrique :
si co-occurrence
psychopathologie sévère.

Suivi spécialisé = Travail
motivationnel. Définir l'objectif de
soin avec le patient : réduction de
consommation ou abstinence.
IDE, psychologue, travailleurs
sociaux, médecins somaticiens ou
psychiatres



Post cure :
réhabilitation
psycho-sociale.
3 à 6 mois

Traitements
médicamenteux

Groupe
d'entraide

Sevrage (7-14j) :
Hospitalier ou ambulatoire

Cure : SSR addictologique:
4-5 semaines

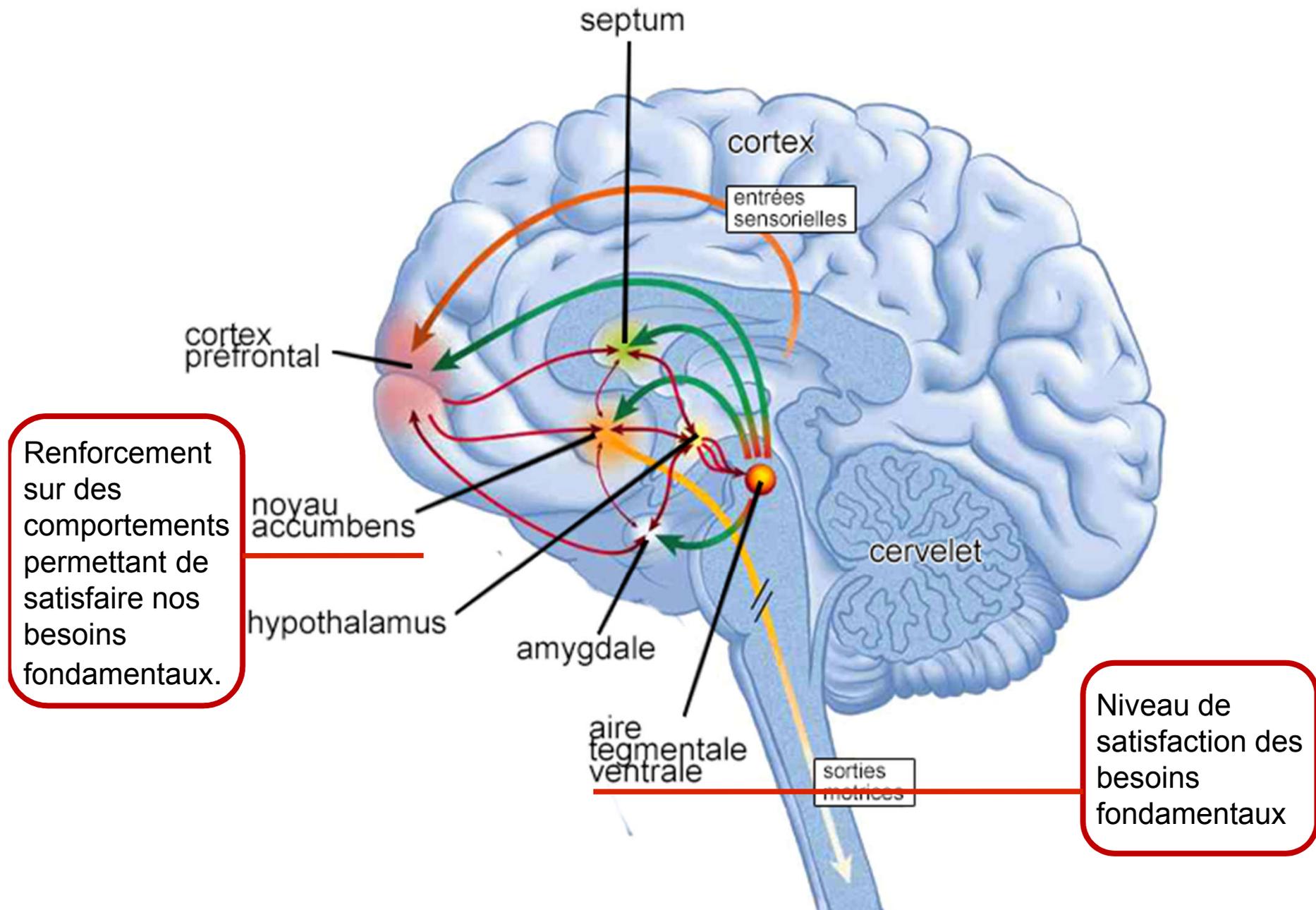
Le soin addictologique



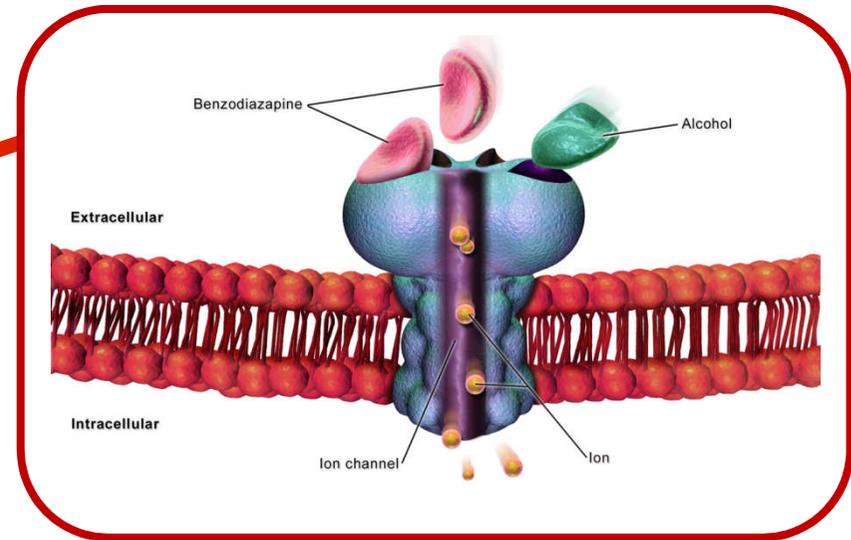
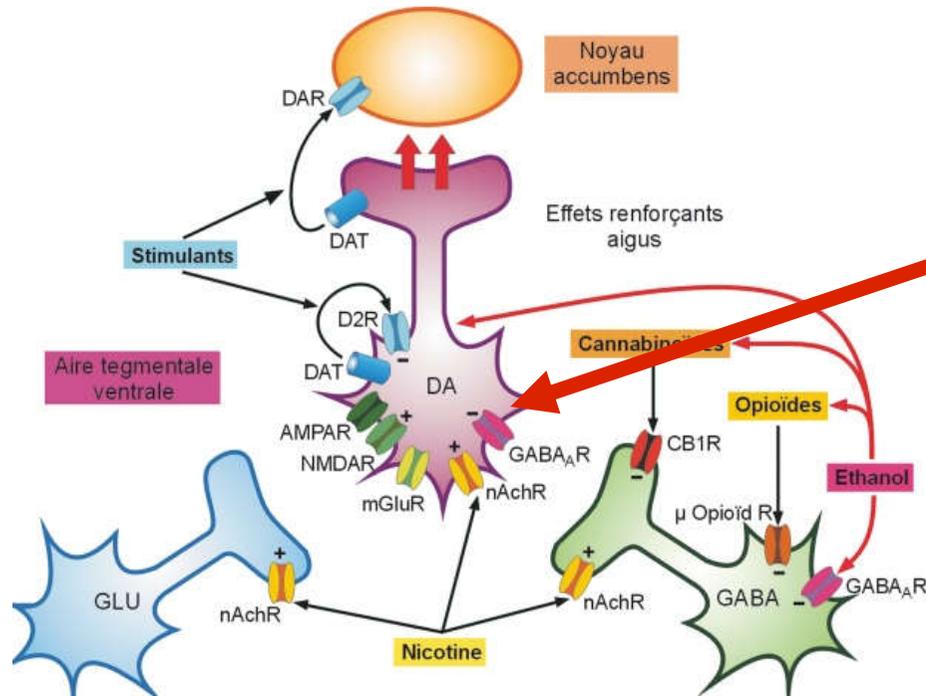
Le patient= partenaire
privilégié du soin



Le circuit de la récompense



Pharmacologie de l'alcool



Consommation aiguë d'alcool :

- Augmentation de l'activité des récepteurs GABA
- Inhibition de l'activité NMDA des récepteurs au glutamate

Consommation chronique d'alcool :

- Neuro adaptation :
- Diminution fonction récepteur GABA A
- Augmentation nombre et fonction récepteur NMDA au glutamate

Syndrome de sevrage d'alcool

Benzodiazépine: stimule récepteurs GABA a

Efficacité démontré/ placebo: réduit signes de manque, sédation, prévient survenue délirium et crise d'épilepsie.

De préférence action rapide et demi longue (évite effet rebond)

Deux risques: accumulation et dépendance

Posologie: soit doses fixes soit adapter en fonction intensité du sevrage : index de Cushman, échelle de CIWA Ar

Durée: 5-10 jours

Recommandation bonnes pratique SFA 2014

En situation de résistance aux traitement : phénobarbital? Propofol? ¹

05/09/2016

1 Schmidt K J et al Annals of pharmacotherapy 2016

Vitaminothérapie

Supplémentation du déficit en **thiamine** (vitamine B1) systématique:

(biodisponibilité de la dose per os: 30 %)

Si pas de complication neurologiques ni dénutrition ni perfusion de glucosé :

500 mg par jour per os pendant 5 j puis 250 mg par jour per os pendant 2 semaines en 2 à 3 fois par jour

Si perfusion de glucosé: 200 mg par jour IV

Si dénutrition: 500 mg par jour en IV en 2 fois par jour puis relais per os jusqu'à reprise alimentation normale

Si Gayet Wernicke: 1000 mg par jour IV en 2 fois par jour pendant 5 jours puis relais per os

05/09/2016

Vitaminothérapie

Déficit en Folate fréquent : dépistage

Déficit en vitamine B6 fréquent: ne pas
supplémenter systématiquement. A long
terme: toxicité neurologique (polynevrite)

=> Poly vitamine

Traitements médicamenteux spécifiques

AMM:

Acamprosate

Naltrexone

Disulfiram

Remboursement CPAM

Hors AMM:

RTU: Baclofene

Autres: Topiramate

Prochainement: ATU Alcover GHB

Acamprosate



- Structure similaire à celle des Acides aminés neuromédiateurs tels que la taurine ou l'acide gamma-amino-butyrique (GABA).
- Stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate.

>60 kg : 2-2-2

<60 kg: 2-1-1

Durée recommandée : 1 an

En dehors des repas si possible

CI : insuffisance rénale

Effet secondaire le plus fréquent : diarrhée

Grossesse: possible

CI pour l'allaitement

Indication= abstinence



Méta analyse 24 ECRs 6 915 patients
Acamprosate réduit de façon significative les
risques de retour à une consommation
d'alcool RR 0,86

05/09/2016

Rosner et al 2011

Naltrexone



Antagoniste spécifique des récepteurs opiacés mu

Modalité de prescription : 1 cp par jour

CI:
Traitement opioïde concomitant
Insuffisance hépatique ou rénale sévère

Effets secondaires: céphalées,
nausées

Toxicité hépatique (rare) :
surveillance hépatique

Grossesse: possible
Allaitement: ?

Indication : abstinence ?
Diminution du risque de
consommation incontrôlée en
cas de re consommation et à
un moindre degrés diminution
du craving



Méta analyse 50 ECRs with 7793 patients
Naltrexone réduit de façon significative la
reprise de consommation d'alcool importante
RR 0,83

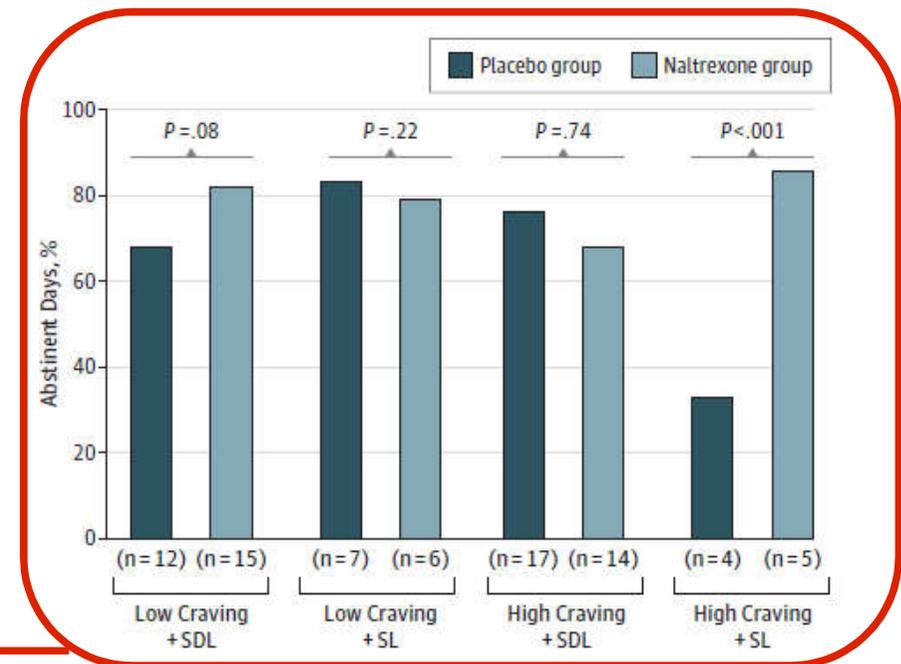
Rosner et al 2011

Naltrexone

Grande variabilité inter individuelle

=> Multiples tentatives de trouver des caractéristique du sujet modérateur de l'effet:

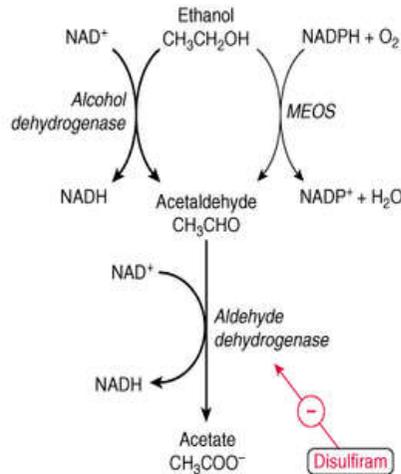
- Craving important
- Famille avec nombreux sujets en difficulté avec l'alcool
- Polymorphisme Asn 40 Asp sur gène OPRM1 (récepteur opioïde)
- IRM fonctionnelle
- Phenotype sweet liking/ sweet disliking



Garbutt et al JAMA psychiatry 2016

05/09/2016

Disulfirame -Espéral

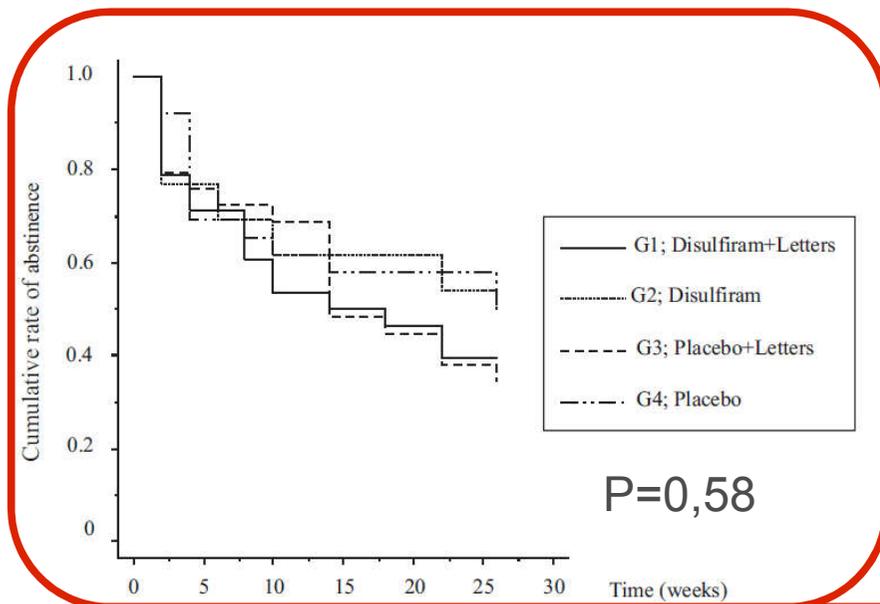


Effet «antabuse»

Accumulation d'acétaldéhyde

Flush, fourmillements, céphalées, asthénie, nausées, vomissements, tachycardie, hypotension artérielle jusqu'au collapsus

Abstinence

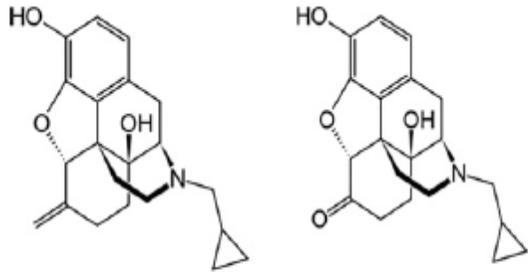


-Modalité de prescription :1 cp par jour

-Nombreuses contre indications (hépatique, rénale, pulmonaire, neuropsychiatrique, diabète)

-Effets secondaires: Polynevrite, trouble de mémoire confusion toxicité hépatique
Grossesse et allaitement: déconseillé

Yoshimura A Alcohol Clin Exp Res 2014



Nalmefène



Antagoniste récepteurs opioïdes mu et delta

Agoniste partiel récepteurs opioïdes kappa

Réduction de consommation d'alcool
(hors dépendance physique)

Modalité de prescription : 1 cp une à deux
heure avant le début de la consommation.
A la demande.

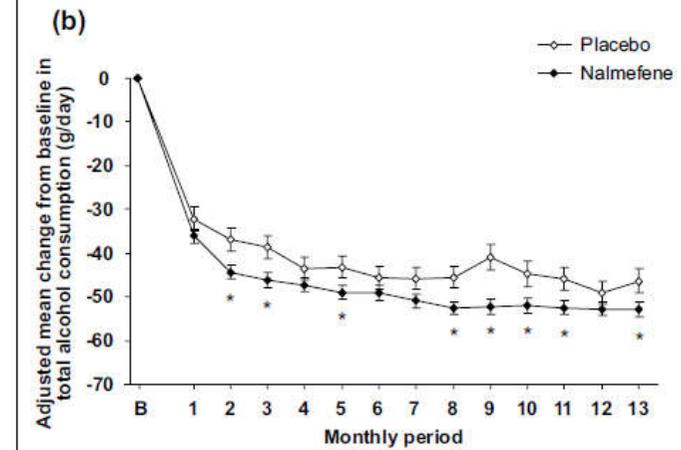
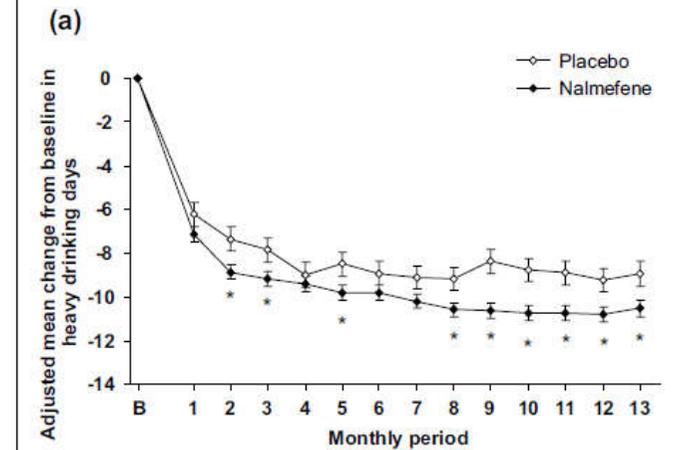
CI: Traitement opioïde concomitant

Insuffisance hépatique ou rénale sévère

Pas de surveillance hépatique

Grossesse allaitement: peu de données

Van den Brink W et al journal of pharmacology 2016



Placebo:	137	137	127	121	116	112	110	109	108	105	100	100	100	97
Nalmefene:	415	415	375	354	340	331	320	311	299	285	279	274	265	258

Effets indésirables



Table 2. Treatment-emergent adverse events.

Patients receiving study medication	Total population		Target population	
	Placebo (n = 797)	Nalmefene (n = 1144)	Placebo (n = 369)	Nalmefene (n = 475)
Patients with TEAEs	500 (62.7)	855 (74.7)*	246 (66.7)	368 (77.5)*
Women with TEAEs	156 (68.7)	234 (77.7)*	87 (70.2)	111 (78.7)
Men with TEAEs	344 (60.4)	621 (73.7)*	159 (64.9)	257 (76.9)*
Patients in ESENSE1 with TEAEs	198 (66.9)	246 (81.5)*	124 (73.4)	149 (83.2)*
Patients in ESENSE2 with TEAEs	199 (59.1)	232 (68.0)*	96 (60.8)	107 (70.4)
Patients in SENSE with TEAEs	103 (62.8)	377 (75.2)*	26 (61.9)	112 (77.8)*
<i>TEAEs (≥ 5% in either group in the total population)</i>				
Nausea	47 (5.9)	253 (22.1)*	24 (6.5)	115 (24.2)*
Dizziness	44 (5.5)	208 (18.2)*	22 (6.0)	104 (21.9)*
Insomnia	43 (5.4)	153 (13.4)*	16 (4.3)	69 (14.5)*
Headache	66 (8.3)	141 (12.3)*	35 (9.5)	60 (12.6)
Nasopharyngitis	73 (9.2)	107 (9.4)	39 (10.6)	38 (8.0)
Vomiting	18 (2.3)	100 (8.7)*	13 (3.5)	40 (8.4)*
Fatigue	37 (4.6)	95 (8.3)*	22 (6.0)	43 (9.1)
Somnolence	23 (2.9)	59 (5.2)*	9 (2.4)	20 (4.2)

Data are numbers of patients (%).

*TEAEs for which the difference between the treatment groups had a Fisher's Exact Test p-value < 0.05.

TEAEs: Treatment-emergent adverse events.

(van der Brink – avril 2015)

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement



Table 3. Treatment-emergent adverse events leading to dropout.

Patients receiving study medication	Total population		Target population	
	Placebo (n = 797)	Nalmefene (n = 1144)	Placebo (n = 369)	Nalmefene (n = 475)
Patients with TEAEs leading to dropout	47 (5.9)	149 (13.0)*	26 (7.0)	78 (16.4)*
<i>TEAEs leading to dropout (> 0.5% in either group in the total population)</i>				
Dizziness	0 (0.0)	36 (3.1)*	0 (0.0)	25 (5.3)*
Nausea	0 (0.0)	30 (2.6)*	0 (0.0)	18 (3.8)*
Fatigue	0 (0.0)	15 (1.3)*	0 (0.0)	7 (1.5)*
Headache	0 (0.0)	13 (1.1)*	0 (0.0)	9 (1.9)*
Insomnia	2 (0.3)	10 (0.9)	1 (0.3)	7 (1.5)
Vomiting	1 (0.1)	9 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.8)
Hyperhidrosis	0 (0.0)	8 (0.7)*	0 (0.0)	6 (1.3)*
Alcohol withdrawal syndrome	3 (0.4)	7 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.6)
Disturbance in attention	0 (0.0)	7 (0.6)*	0 (0.0)	3 (0.6)

Data are numbers of patients (%).

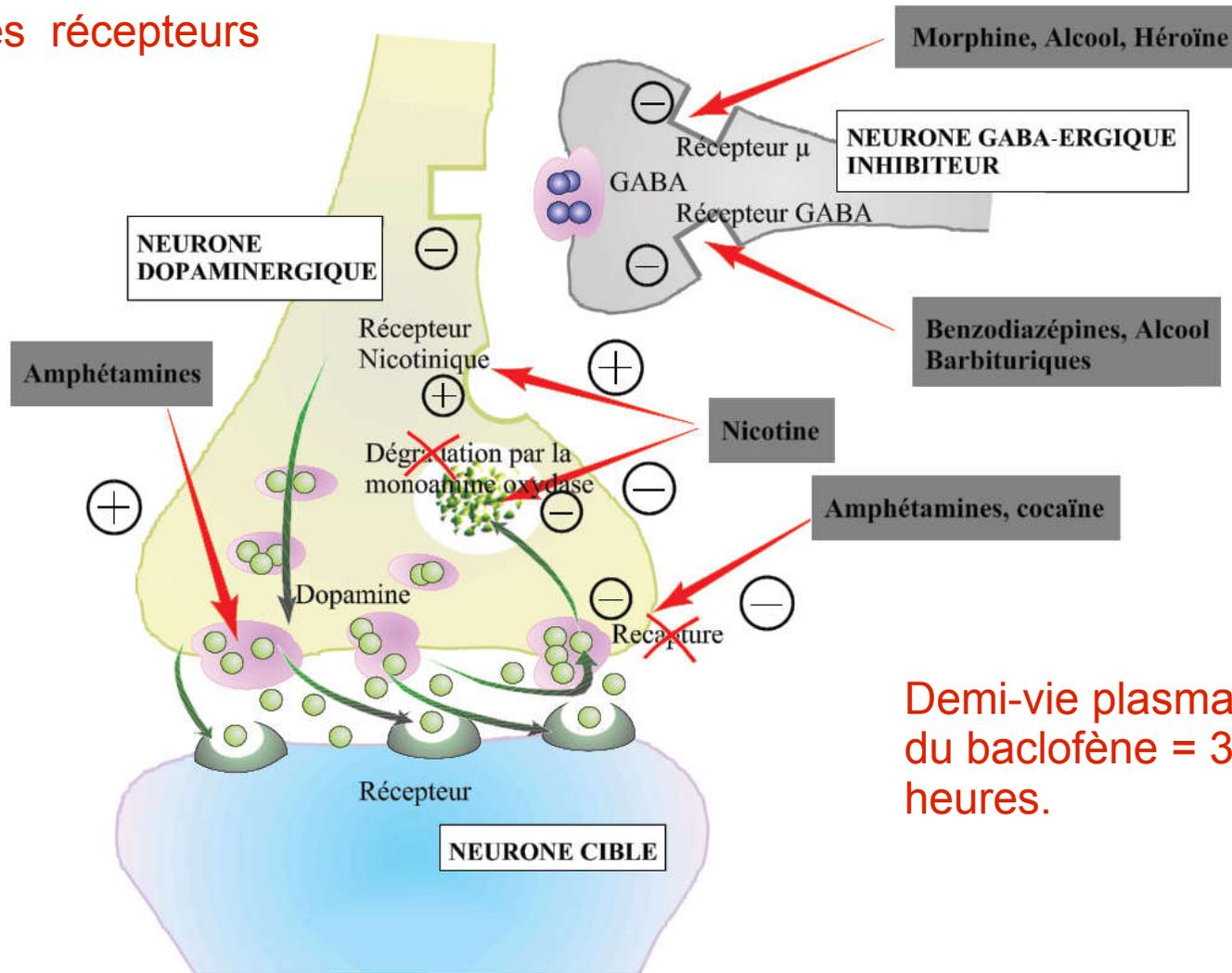
*TEAEs for which the difference between the treatment groups had a Fisher's Exact Test p-value < 0.05.

TEAEs: Treatment-emergent adverse events.

(van der Brink – avril 2015)

Baclofène

Agoniste des récepteurs
GABA B



Demi-vie plasmatique
du baclofène = 3 à 4
heures.

05/09/2016

Baclofène

Dosage classique

7 essais contrôlés : résultats contradictoires

=>Effet/ dose

Haut dosage:

2 cas cliniques

3 essais observationnels avec résultats favorables

=> RTU depuis mars 2014

RTU
Baclofène

[DECLARER UN PATIENT](#)

[RENTRE UN SUIVI PATIENT](#)

[DOCUMENTS](#)

[FAQ](#)

[MON COMPTE](#)

Connecté(e) en tant que **olivier LEJEUNE** 

6650 patients

Indications

Critères de prescription :

- Age de 18 ans et plus
- Alcool-dépendance (critères du DSM IV)
- Sujets ayant été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels (cf. note d'information patient)
- Après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications
- Ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer

Contre indications (1/2)

- Prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours)
- Co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère)
- Insuffisance rénale, cardiaque ou pulmonaire sévère
- Epilepsie ou antécédents de crises comitiales
- Maladie de Parkinson
- Insuffisance hépatique sévère

Contre indications (2/2)

- Porphyrie
- Intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé
- Addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool
- Conducteurs de véhicule (notamment voiture, deux roues) ou utilisateurs de machines au cours de la phase de titration de la posologie)
- Femmes enceintes

Posologie :

La progression posologique suivante est recommandée :

Un $\frac{1}{2}$ comprimé de baclofène 10 mg trois fois par jour pendant 2 à 3 jours,

puis $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} + 1$ (2-3 jours),

puis $\frac{1}{2} + 1 + 1$ (2-3 jours),

puis $1 + 1 + 1$ (2-3 jours),

puis augmenter d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet du baclofène.

Surveillance
hebdomadaire

120 mg= avis addicto

180 mg=RCP

300 mg=max

Effets indésirables

- Troubles neuropsychiatriques (sédation, paresthésies, acouphènes, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, syndrome confusionnel, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, décompensation maniaque, trouble du sommeil, crises convulsives, syndrome de sevrage),
- Fracture, chute, accident de la voie publique,
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, constipation, sécheresse buccale),
- Troubles cutanés (érythème, urticaire, hyperhidrose),
- Troubles musculosquelettiques (hypotonie, myalgie, crampe, contracture),
- Troubles rénaux et urinaires (dysurie, pollakiurie, incontinence),
- Troubles cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie),
- Troubles métaboliques (hypertriglycémie, effet sur la glycémie, effet sur le poids),
- Troubles respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, troubles pulmonaires).

Jusqu'où ?

Arrêt de la majoration quand disparition du craving => maintien de la posologie

Ou apparition d'effets secondaires trop invalidants => décroissance de 10 mg tous les 2 jours

Au delà de 120mg jamais d'arrêt brutal :
=>Risque de CCG, confusion, délire

Baclofene

Etudes haut dosage randomisées contre placebo

Etude	Objectif	Patients	Dose plafond	Durée	Résultat /placebo	p	source
Baclad	Abstinence	56	270 mg/j	24 semaines	68,2% / 23,8%	0,014	European Neuro psychopharmacology (2015)
Alpadir	Abstinence	320	180 mg/j	26 semaines	11,9% / 10%	0,095	Abstract ISBRA
Bacloville	Abstinence ou consommation à moindre risque	321	300 mg/j	52 semaines	56,8% / 36,5%	0,004	Abstract ISBRA

05/09/2016

Comparaisons, associations

Comparaisons : Naltrexone/ acamprosate :

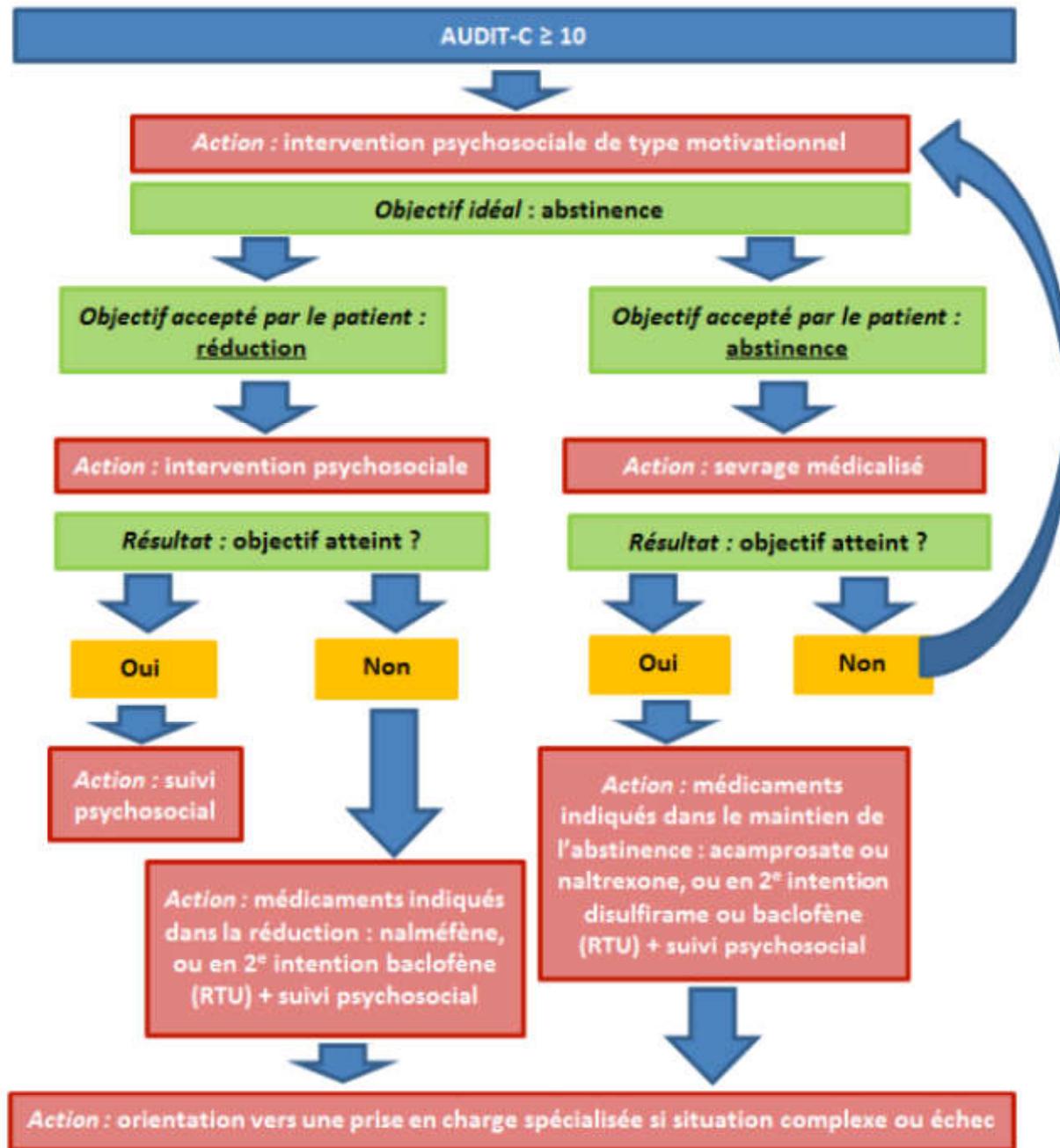
- Reprise d'alcool : pas de différence
- Durée cumulée d'abstinence : pas de différence

Associations : Naltrexone+ acamprosate (COMBINE)

=>pas de gain / naltrexone ou acamprosate

Pas d'études pour:

Baclofene + acamprosate ou naltrexone ou
nalmeffene



Recommandation bonnes pratiques SFA 2014

Oxybate de Sodium

Sel sodique de l'acide gammahydroxybutyrique (GHB)

Reputation sulfureuse «drogue du violeur »

Alcover. Forme liquide

Chaine acides gras. Structure similaire GABA.

Forme endogene- recepteur GHB

Medicament- affinite ++ recepteur GABAb

Demi vie 2h



XYREM
Inatijev oksibatil peroralna raztopina

Oxybate de Sodium

Indication alcoolodépendance résistante en
Italie et Australie

Xyrem AMM narcolepsie

Objectif abstinence ou réduction de
consommation.

Indication de traitement du syndrome de
sevrage

50-100 mg/ kg en trois fois par jour

1ere dose: malaise vertige ivresse fatigue

Cumulative Abstinent Days (CAD) IN GATE 2 STUDY

	Sodium Oxybate (n = 154)	Placebo (n = 160)	Statistical Analysis
CAD (days) Treated period (6 months)	Mean value 90.4 ± 73.5	Mean value 73.9 ± 74.5	95% CI of diff. in mean values [0.0,32.9] p = 0.050
	Median value 90.5	Median value 57.5	95% CI of diff. in median values [0.0,29.0] p = 0.071
CAD (days) Whole study (12 months)	Mean value 136.0 ± 134.3	Mean value 108.9 ± 131.8	95% CI of diff. in mean values [-2.5,56.6] p = 0.072
	Median value 91.5	Median value 58.0	95%CI of diff. in median values [0.0,35.0] p = 0.055

Caputo F et al
Abstract ESBRA 2013

Oxybate de Sodium

Mésusages (2-10%. Polyconsommateur, troubles psy)

Effet euphorisant empathogène hypnotique

Dépendance (> 20g/j)

Craving chez abstinent héroïne: 90% ou cocaïne: 38%

Syndrome de sevrage sévère (anxiété agitation hallucination crise convulsive)

CI femme enceinte allaitement troubles psychiatriques

Si insuffisance hépatique : dose divisé par 2

Topiramate

Anticonvulsivant

Agoniste GABA-recepteur GABA a
Antagoniste recepteur glutamate

Posologie progressive : 25 mg : 1-0-1 et majoration 25 mg/semaine jusqu'à 150 mg matin et soir

Risque glaucome
50 % paresthesies
20 % asthenie
20 % anorexie

Résultats discordants

Conclusion

Le nombre de traitements disponibles augmente

Pas de traitement miracle

Indiqués au cours d'une prise en charge bio
psycho sociale

C'est le projet de soin du patient qui guide la
prescription (réduction de consommation ou
abstinence)

05/09/2016