

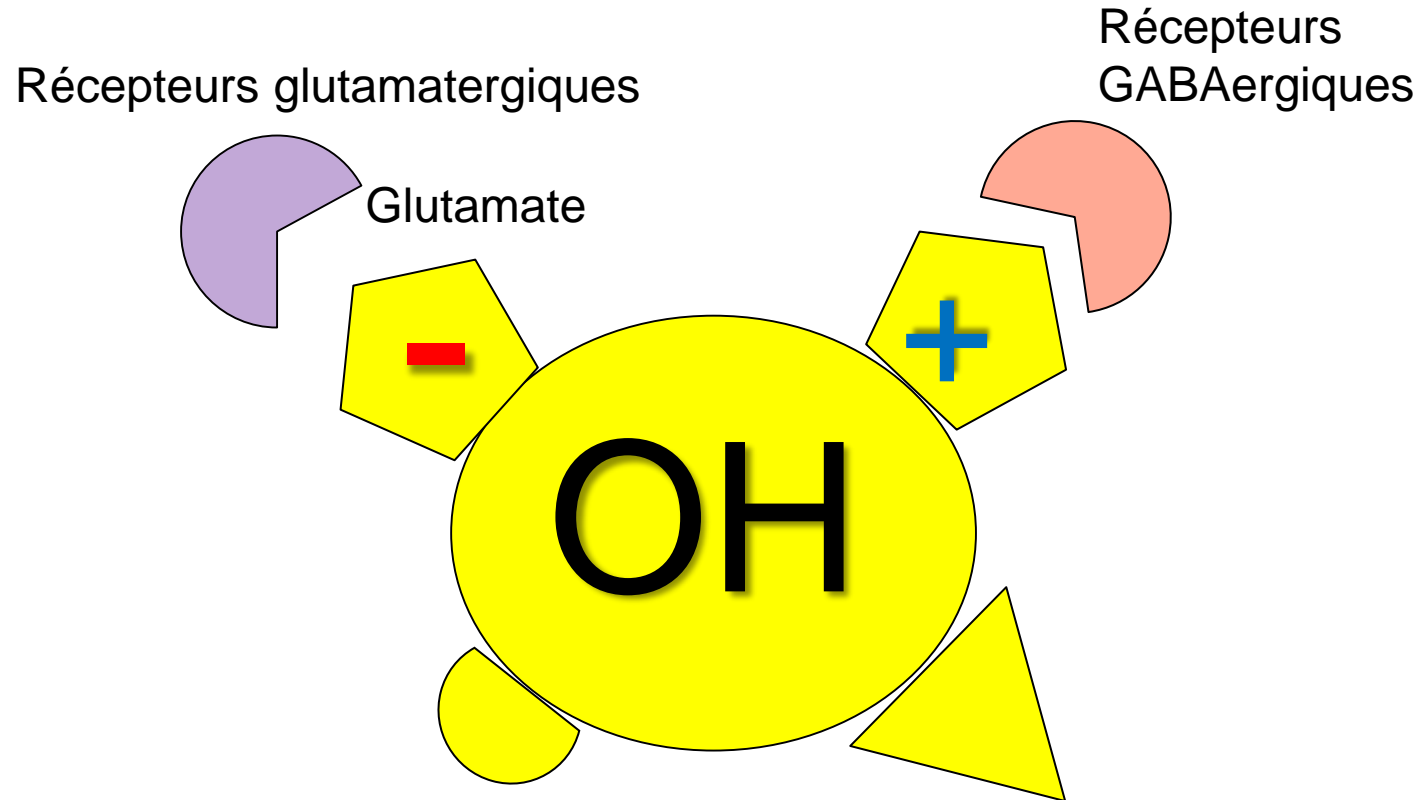
JADE, Strasbourg 2 décembre 2016

Médications opiacés en alcoologie

Dr Benoit Trojak

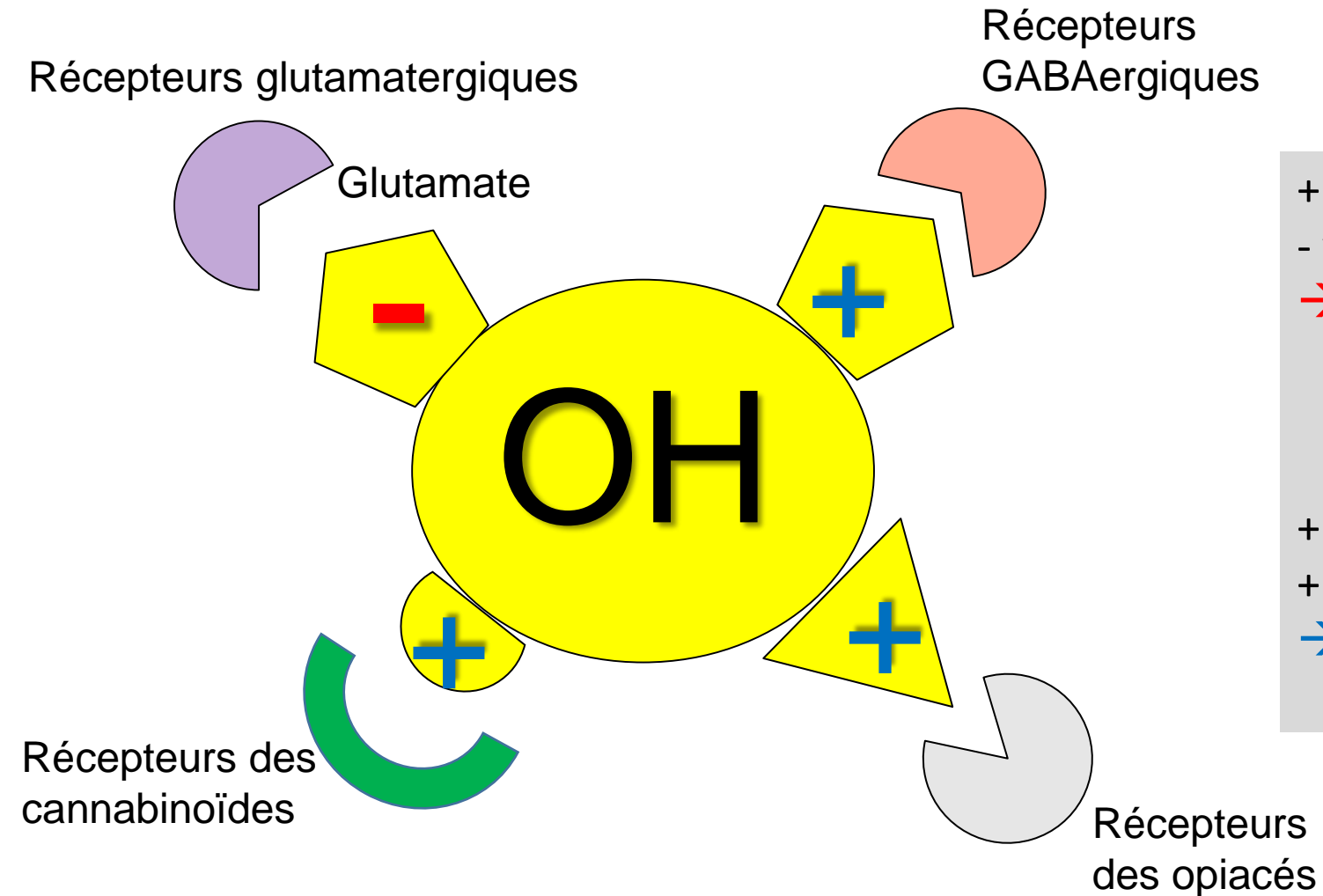
Service Universitaire d'Addictologie, CHU de Dijon

Les effets de l'alcool



+ voie GABA = potentialise l'inhibition
- voie glutamate = réduit l'excitation
→ Effet dépresseurs de l'alcool sur le SNC

Les effets de l'alcool



+ voie GABA = potentialise l'inhibition
- voie glutamate = réduit l'excitation
→ Effets déprimeurs de l'alcool sur le SNC

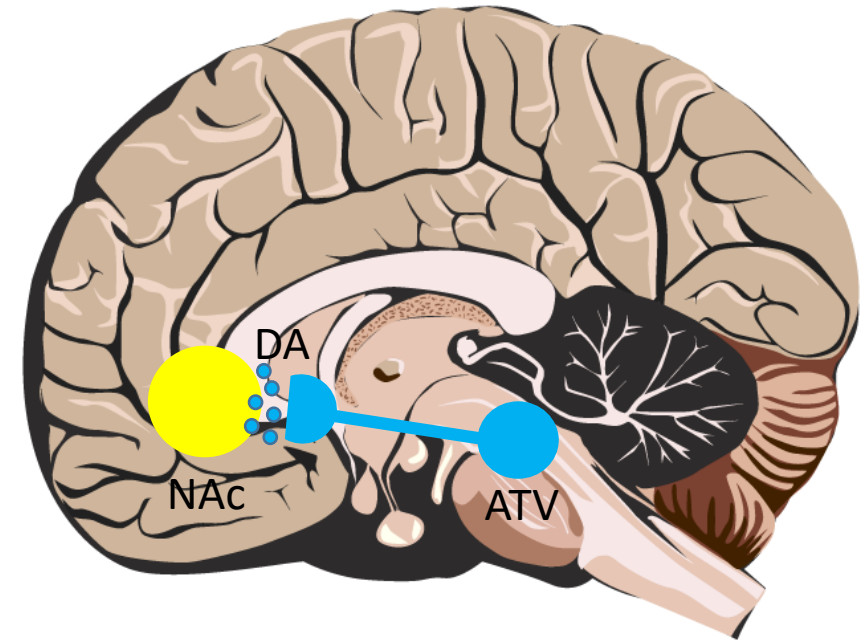
+ libération d'endocannabinoïdes
+ libération d'opiacés
→ Effets euphorisants (« high »)

Au niveau du système de récompense...

Contrairement à l'effet de l'alcool dans le reste du cerveau, se sont les neurones inhibiteurs des neurones dopaminergiques qui sont rendus inactifs

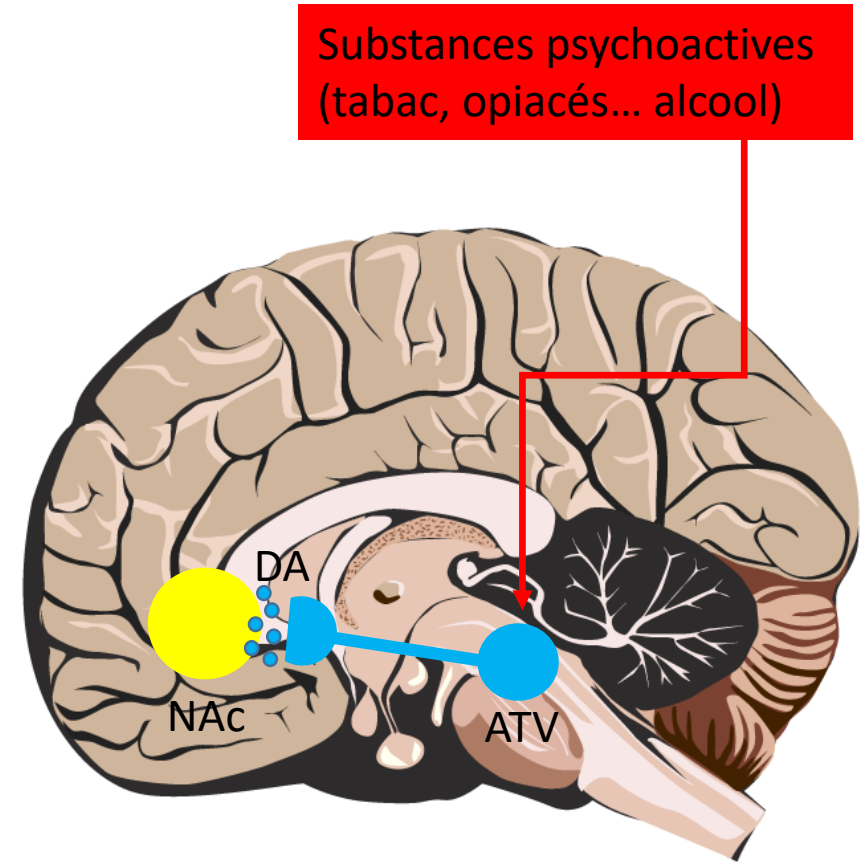
Récompense

- Ancien dans l'évolution = pour récompenser les comportements indispensables à la survie (se défendre, s'alimenter, se reproduire)
 - Procure sensation de plaisir (**récompense**)
 - poursuite du comportement (**renforcement**)
 - Voie dopaminergique méso-limbique



Récompense

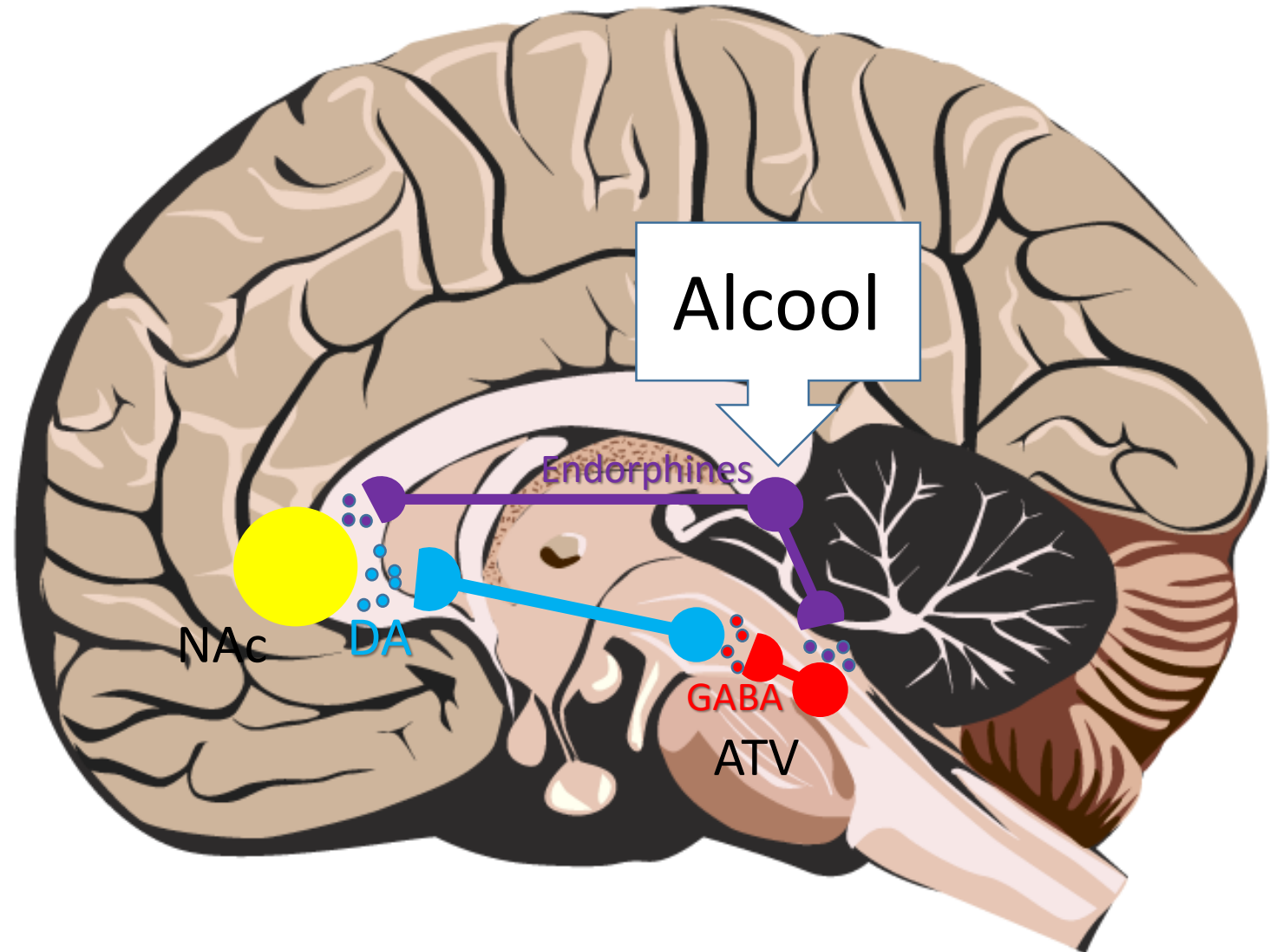
- Ancien dans l'évolution = pour récompenser les comportements indispensables à la survie (se défendre, s'alimenter, se reproduire)
 - Procure sensation de plaisir (**récompense**)
→ poursuite du comportement (**renforcement**)
 - Voie dopaminergique méso-limbique
- Conso de substances psycho-actives = système court-circuité
 - **dérèglement voie DA méso-limbique**



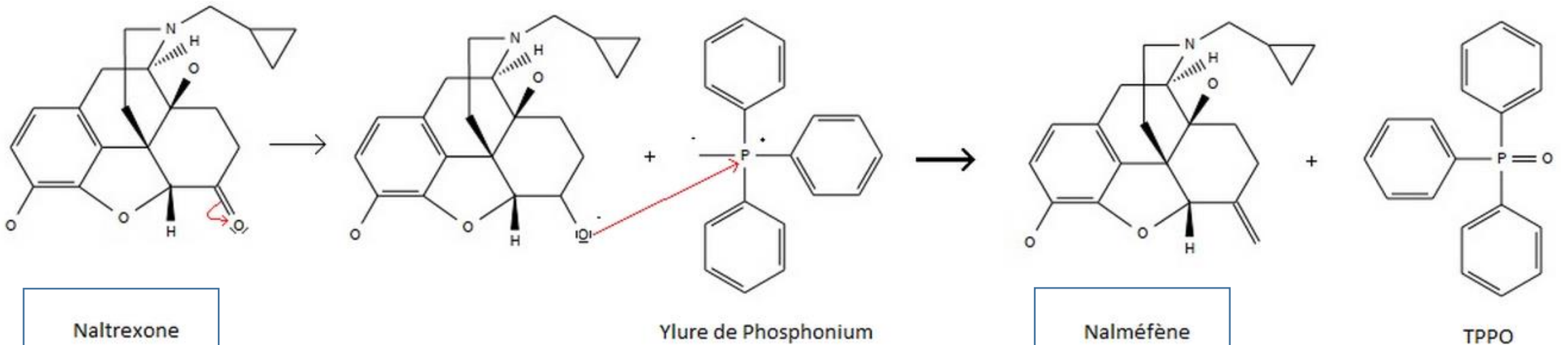
Effets de l'alcool / opiacés

1. ATV : les endorphines inhibent le tonus inhibiteur GABAergique → ↗ DA dans NAc
2. NAc : stimulation endorphinique des neurones DA

= **stimulation du système de récompense** → renforcement du comportement



Antagonisme opioïde: naltrexone-nalméfène



Naltrexone

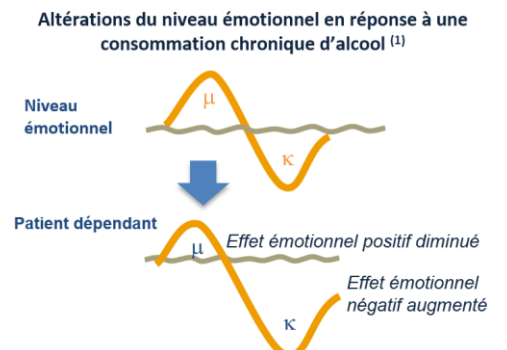
Ylure de Phosphonium

Nalméfène

TPPO

Antagoniste mu, delta, kappa

Antagoniste mu, delta
Agoniste partiel kappa
Affinité plus importante pour les 3 récepteurs



Naltrexone

Approbation de la FDA dans les troubles de l'usage d'alcool :

- 1994 : Naltrexone orale
- 2006 : Naltrexone libération prolongée injectable (vivitrol®)



Naltrexone : revue de la littérature

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types clear **Format:** Summary **Sort by:** Most Recent **Send to** ▼

Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species clear
 Humans
Other Animals

Search results
Items: 1 to 20 of 267

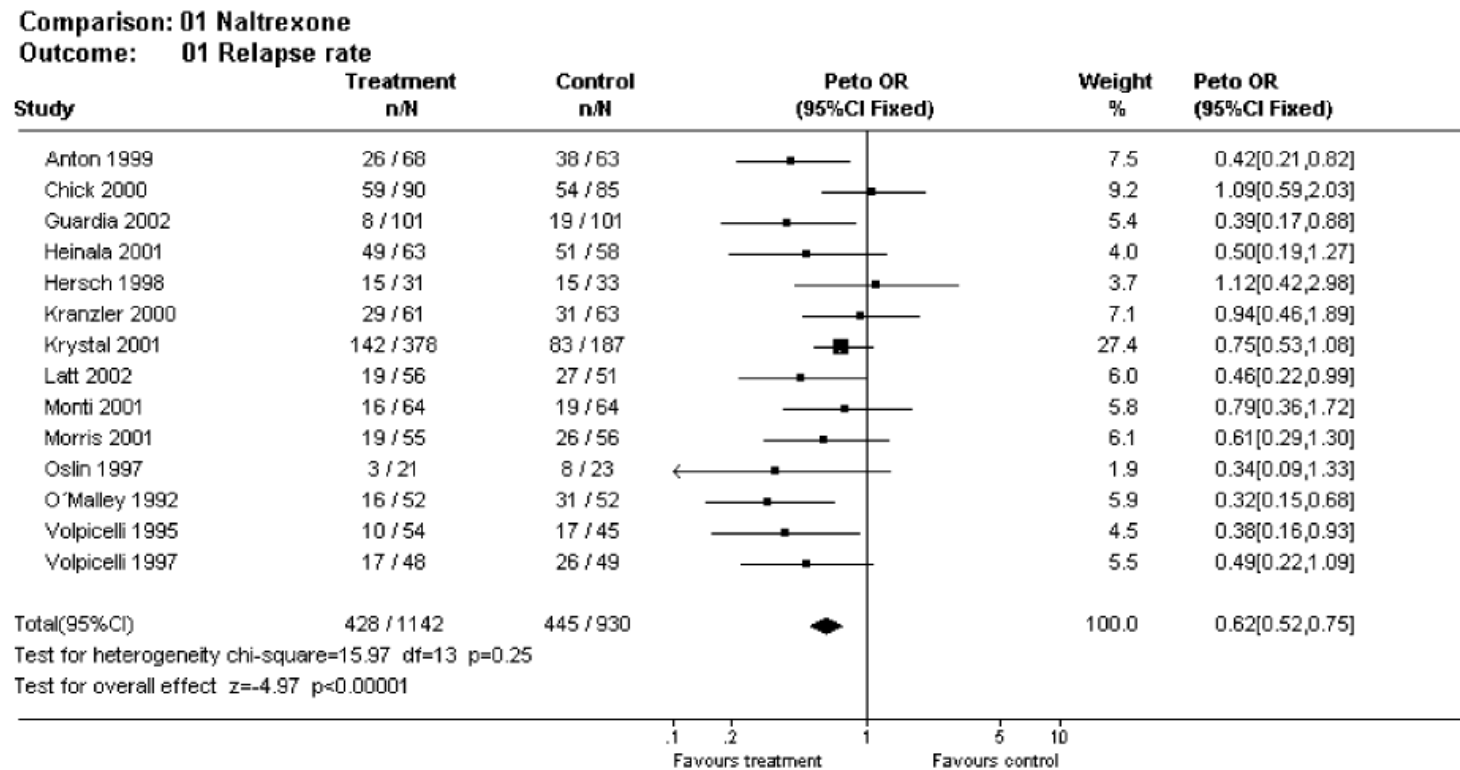
<< First < Prev Page 1 of 14 Next > Last >>

Filters activated: Clinical Trial, Humans. [Clear all](#) to show 821 items.

[Therapist empathy, combined behavioral intervention, and alcohol outcomes in the COMBINE research project.](#)
1. Moyers TB, Houck J, Rice SL, Longabaugh R, Miller WR.
J Consult Clin Psychol. 2016 Mar;84(3):221-9. doi: 10.1037/ccp0000074.
PMID: 26795938
[Similar articles](#)

[Feasibility, Acceptability, and Tolerability of Targeted Naltrexone for Nondependent Methamphetamine-Using and Binge-Drinking Men Who Have Sex with Men.](#)
2. Santos GM, Coffin P, Santos D, Huffaker S, Matheson T, Euren J, DeMartini A, Rowe C, Hahn JA, Vlahov D, Vittinghoff E, Batki SL.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):21-30. doi: 10.1097/QAI.0000000000000922.
PMID: 26674372

Naltrexone orale : review 11 placebo-RCT (Bouza 2004)



= réduction du taux de rechute à 3 mois chez les sujets abstinents

Naltrexone orale : review 11 placebo-RCT (Bouza 2004)

Avec naltrexone vs placebo (3 mois) :

- Réduction significative des rechutes * (P=0.001)
- Mais pas de différence significative dans les taux d'abstinence (P=0.08)
- Réduction du craving

Conclusion : naltrexone plutôt indiquée pour le contrôle des consommations (≠ acamprosate)

Rechutes* : hô: 5-6 verres/J ; fê: 4-5 verres/j

Naltrexone HR injectable : (Garbutt 2005)

- RCT placebo, 380 mg vs 190 mg vs placebo
- N=624 sujets US
- 1 inj/mois, suivi à jusqu'à 6 mois

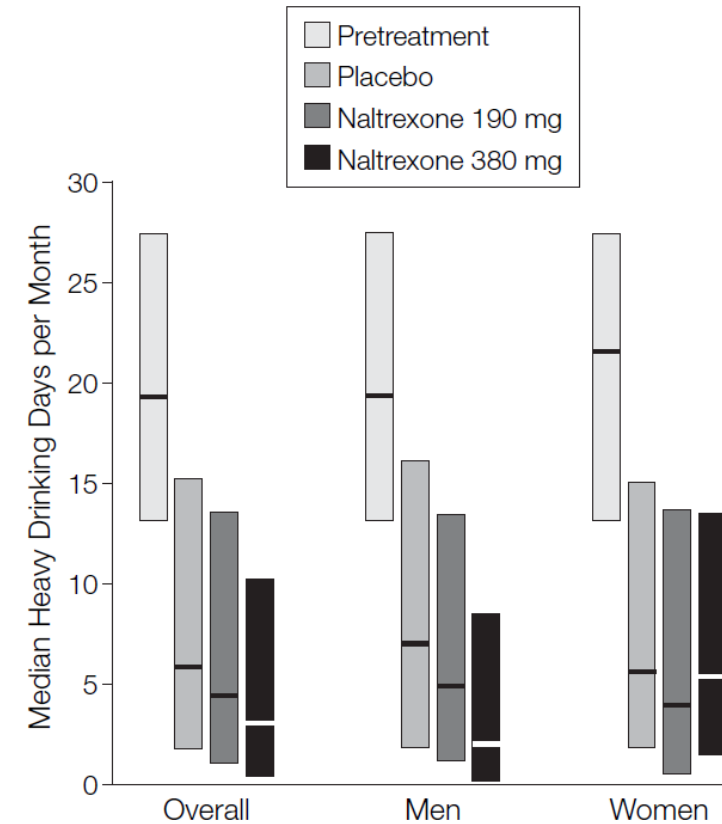
Résultat :

➤ Réduction de 25% des HDD

chez les patients traités par XR-NTX LP 380 mg ($p=0.03$)

et de 17% avec XR-NTX 190 mg ($p=0.07$)

➤ Si abstinence (>4 jours) avant injection $p=0.005$; si non-abstinence $p=0.05$



US : indication

- NTX orale :
 - Patients abstinentes
 - Avec fort craving
 - Atcd familiaux d'OH
- XR-NTX :
 - Idem oral : patients abstinentes, en prévention des rechutes



Naltrexone : réduction OH chez les jeunes? (O'Malley 2015)

- RCT naltrexone vs placebo
- 140 Participants US de 18-25 ans, > 4 HDD* dans les 4 semaines
- TTT (actif ou placebo) : 25 mg/J + 25 mg si risque de consommations
- Evaluation sur 8 semaines du nombre de HDD

*h^ô ≥ 5 verres ; fê ≥ 4 verres

Naltrexone : réduction OH chez les jeunes? (O'Malley 2015)

Variable	Condition				<i>p</i> ^a
	Naltrexone (<i>n</i> = 61)		Placebo (<i>n</i> = 67)		
	Intake	Treatment	Intake	Treatment	
<u>% days abstinent</u> , mean (SD)	43.3 (21.77)	56.6 (22.52)	49.5 (14.69)	62.5 (15.75)	0.39
<u>% heavy days</u> ^b , mean (SD)	34.3 (16.76)	21.6 (16.05)	33.4 (13.68)	22.9 (13.20)	0.58
<u>Drinks/drinking day</u> , mean (SD)	6.7 (2.90)	4.9 (2.28)	6.8 (2.51)	5.9 (2.51)	0.009
% drinking days with estimated BAL ≥ 0.08 g/dL ^c , mean (SD)	----- ^c	35.4 (28.40)	----- ^c	45.7 (26.80)	0.04
Estimated BAL ^c /drinking day, mean g%(SD)	----- ^c	0.077 (0.047)	----- ^c	0.095 (0.043)	0.03

Résultats : la NTX ne réduit pas le nombre de HHD ou la fréquence des consommations. Le NTX pourrait réduire l'intensité des consommations

Le nalmefene



AMM europ (25/02/2013) :

- *« pour réduire la consommation d'alcool des adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé, sans symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.*
- *Il doit être associé à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. »*

Nalméfène : revue de la littérature

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Search

Create RSS Create alert Advanced

clear **Format:** Summary **Sort by:** Most Recent **Send to**

Article types

- Clinical Trial**
- Review
- Customize ...

Text availability

- Abstract
- Free full text
- Full text

PubMed Commons

- Reader comments
- Trending articles

Publication dates

- 5 years
- 10 years
- Custom range...

Species

- Humans**
- Other Animals

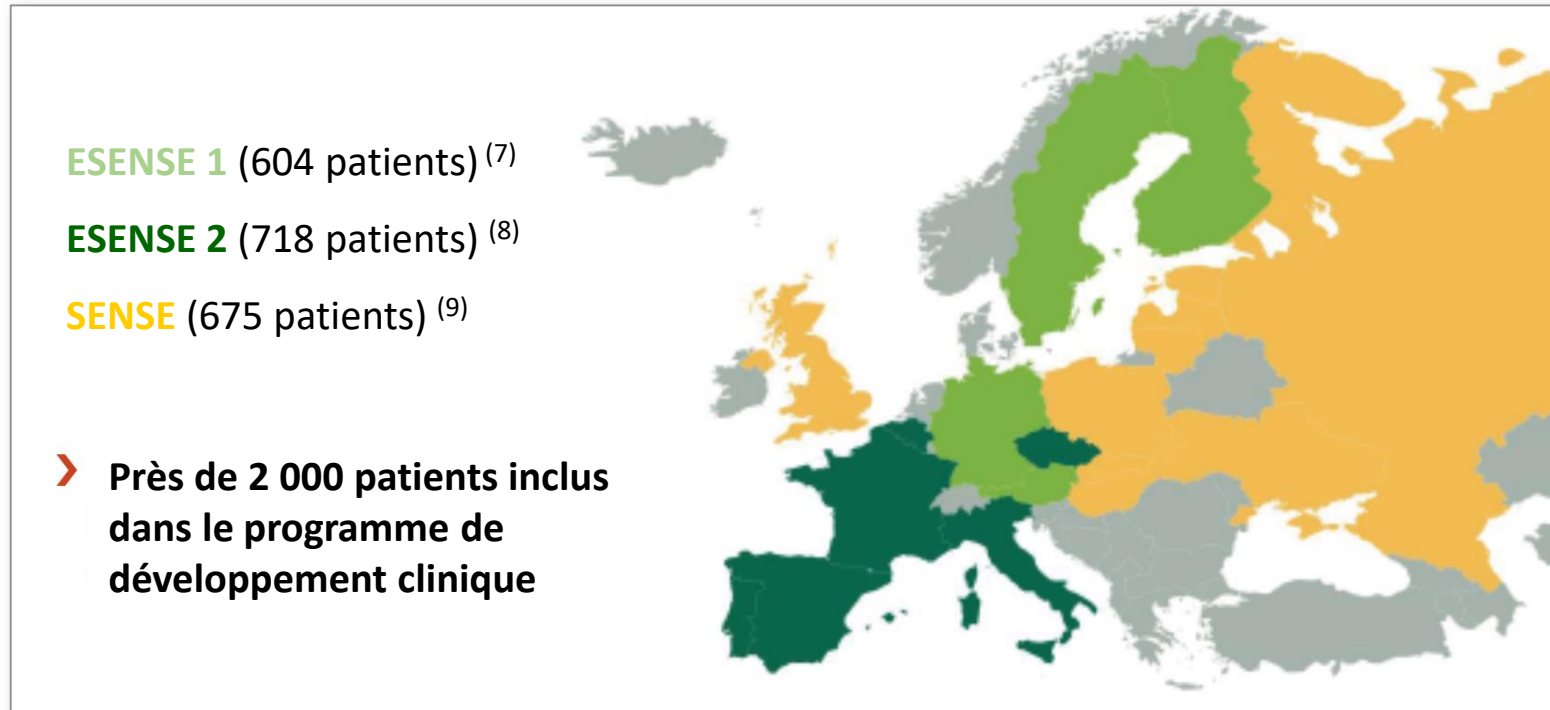
Search results

Items: 18

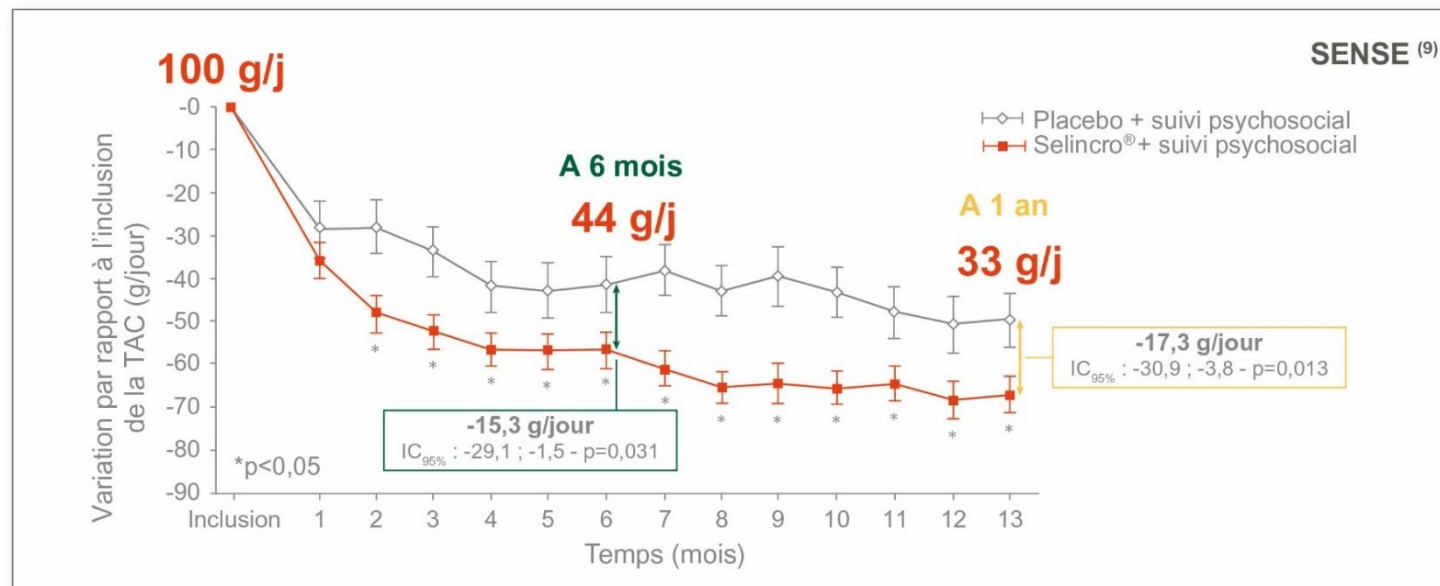
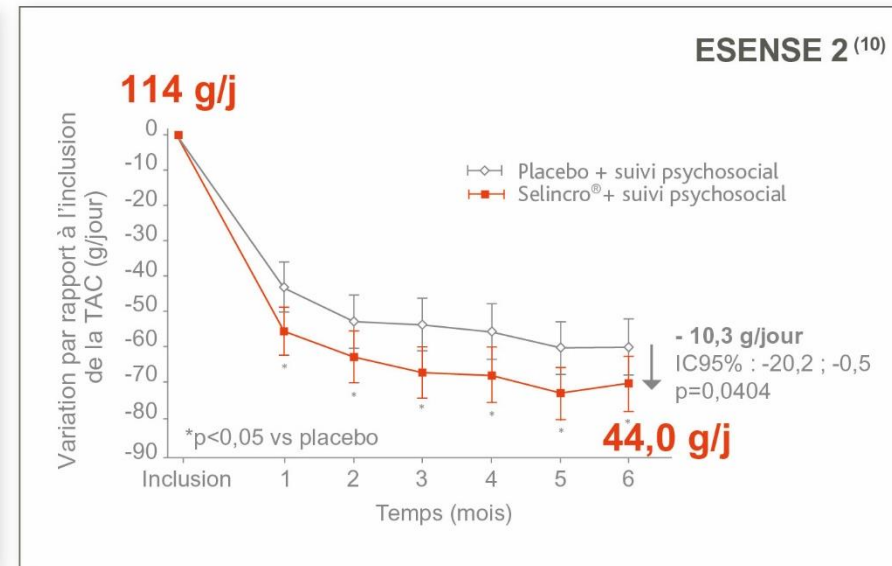
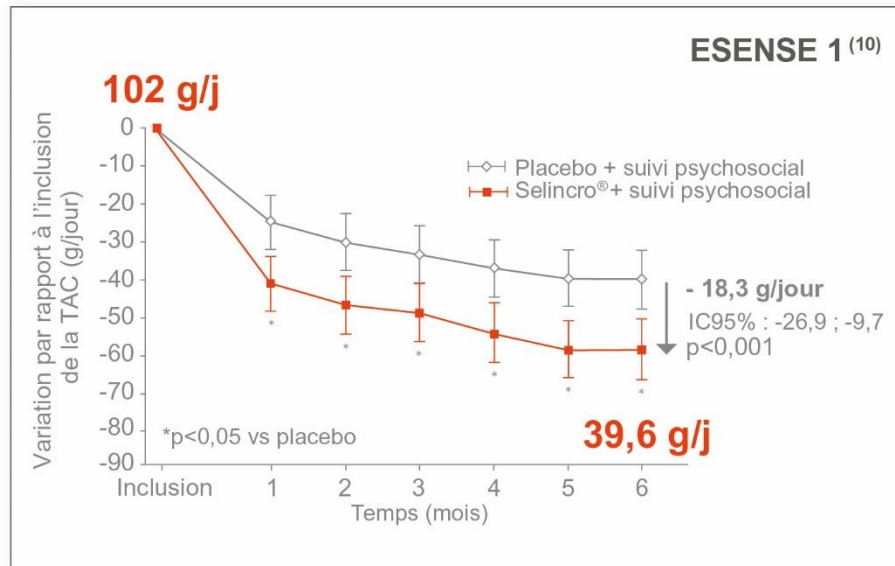
Filters activated: Clinical Trial, Humans. [Clear all](#) to show 81 items.

- [Clinical relevance of as-needed treatment with nalmefene in alcohol-dependent patients.](#)
 - Aubin HJ, Reimer J, Nutt DJ, Bladström A, Torup L, François C, Chick J. Eur Addict Res. 2015;21(3):160-8. doi: 10.1159/000371547. PMID: 25832297 **Free Article** [Similar articles](#)
- [The cost-effectiveness and public health benefit of nalmefene added to psychosocial support for the reduction of alcohol consumption in alcohol-dependent patients with high/very high drinking risk levels: a Markov model.](#)
 - Laramée P, Brodtkorb TH, Rahhali N, Knight C, Barbosa C, François C, Toumi M, Daepfen JB, Rehm J. BMJ Open. 2014 Sep 16;4(9):e005376. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005376. PMID: 25227627 **Free PMC Article**

Répartition géographique des études cliniques Selincro®

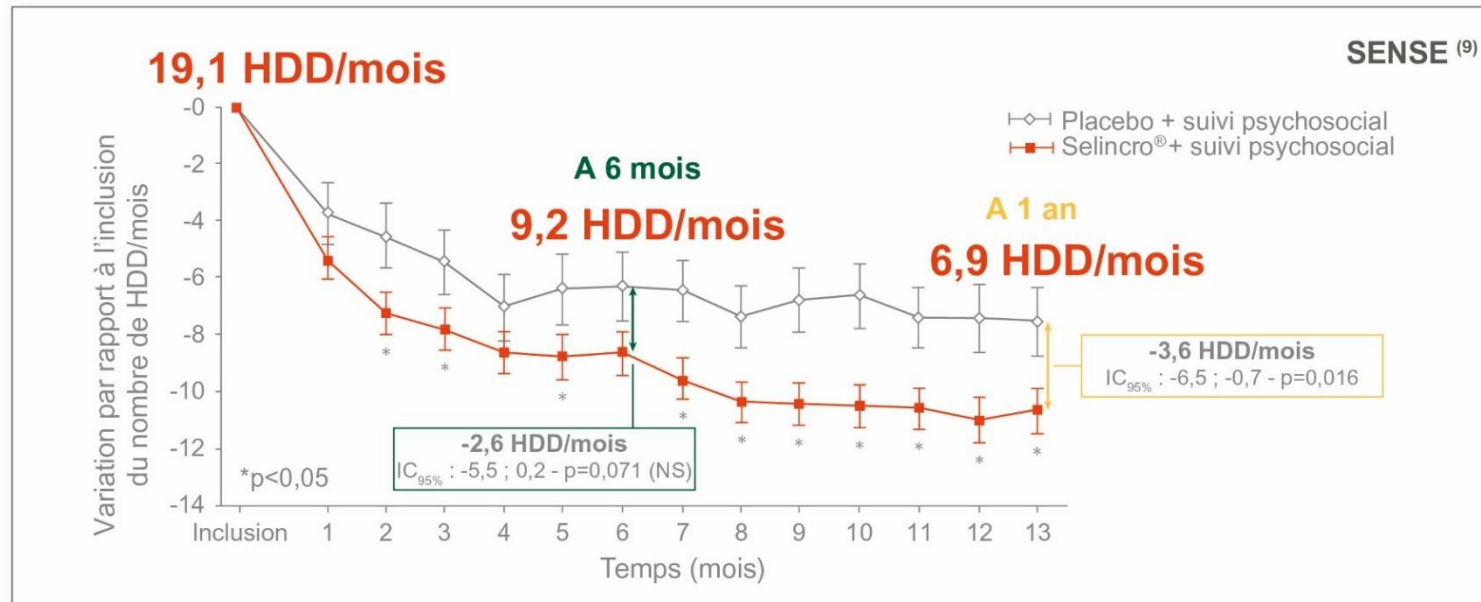
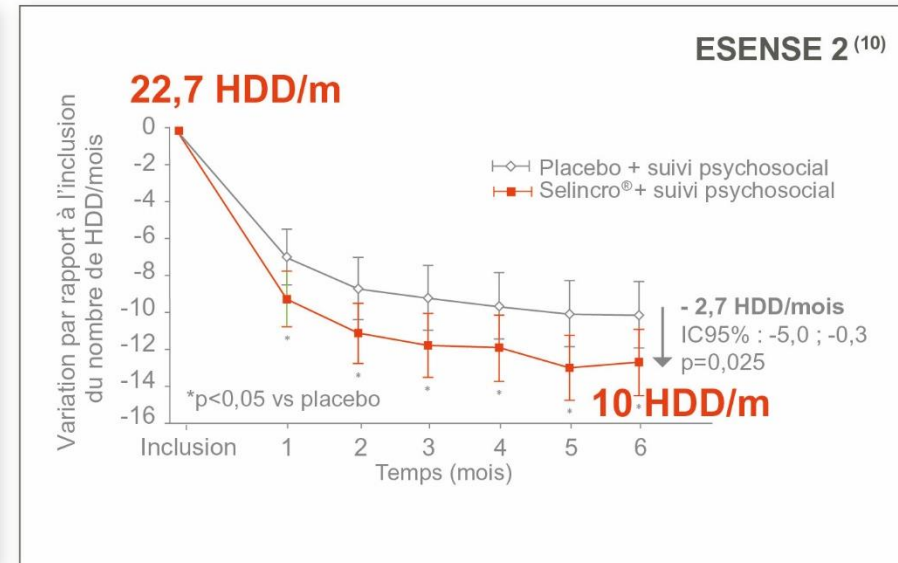
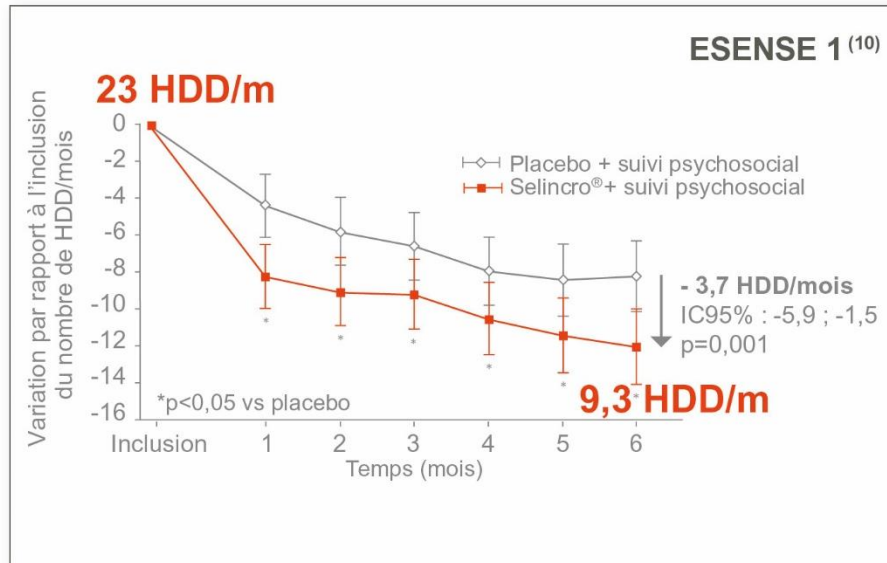


Nalméfène : réduction de la consommation totale d'alcool



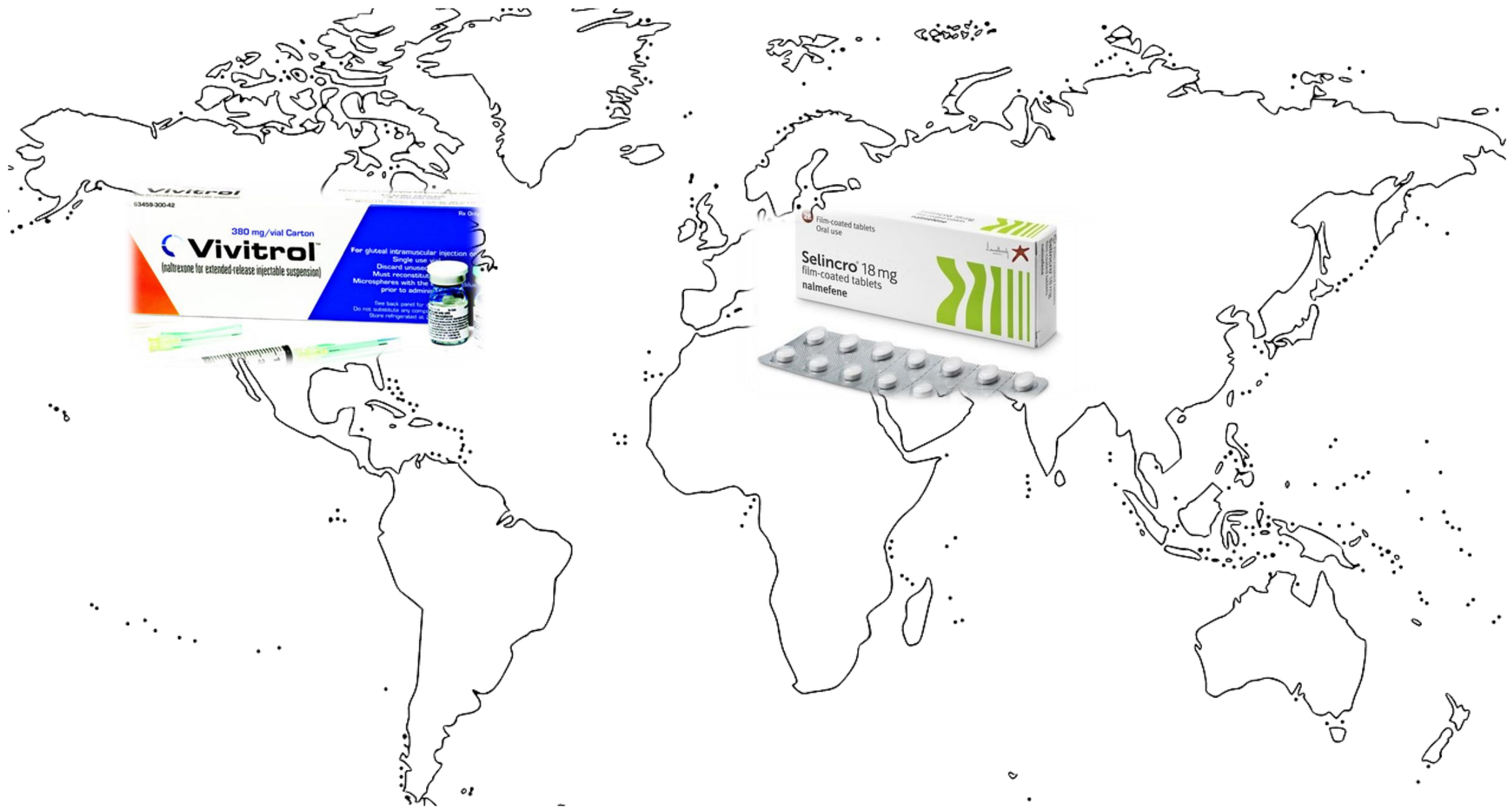
Mann 2013
Gual 2013
Van der Brink 2014

Nalméfène : réduction du nb de jours de forte consommation



Mann 2013
Gual 2013
Van der Brink 2014

Naltrexone vs Nalméfène



Le TSO... une place en alcoologie?

Le TSO... une place en alcoologie?

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types clear **Format:** Summary **Sort by:** Most Recent **Send to**

✓ **Clinical Trial**
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species clear
✓ **Humans**
Other Animals

[Clear all](#)

Search results

Items: 2

i Filters activated: Clinical Trial, Humans. [Clear all](#) to show 37 items.

[Smoking cessation treatment among patients in community-based substance abuse rehabilitation programs: exploring predictors of outcome as clues toward treatment improvement.](#)
1. Reid MS, Jiang H, Fallon B, Sonne S, Rinaldi P, Turrigiano E, Arfken C, Robinson J, Rotrosen J, Nunes EV.
Am J Drug Alcohol Abuse. 2011 Sep;37(5):472-8. doi: 10.3109/00952990.2011.596981.
PMID: 21854292 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)

[HIV treatment outcomes among HIV-infected, opioid-dependent patients receiving buprenorphine/naloxone treatment within HIV clinical care settings: results from a multisite study.](#)
2. Altice FL, Bruce RD, Lucas GM, Lum PJ, Korthuis PT, Flanigan TP, Cunningham CO, Sullivan LE, Vergara-Rodriguez P, Fiellin DA, Cajina A, Botsko M, Nandi V, Gourevitch MN, Finkelstein R; BHIVES Collaborative..
J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Mar 1;56 Suppl 1:S22-32. doi: 10.1097/QAI.0b013e318209751e.
PMID: 21317590 **Free PMC Article**

Merci de votre attention