

Actualités diverses

Réforme du 3^{ème} cycle des études médicales

Suppression DESC/Capacités

Remplacement par Formation Spécialisée

Transversale (FST) ouverte à différents DES

Mise en place à la rentrée 2017

Actualités diverses

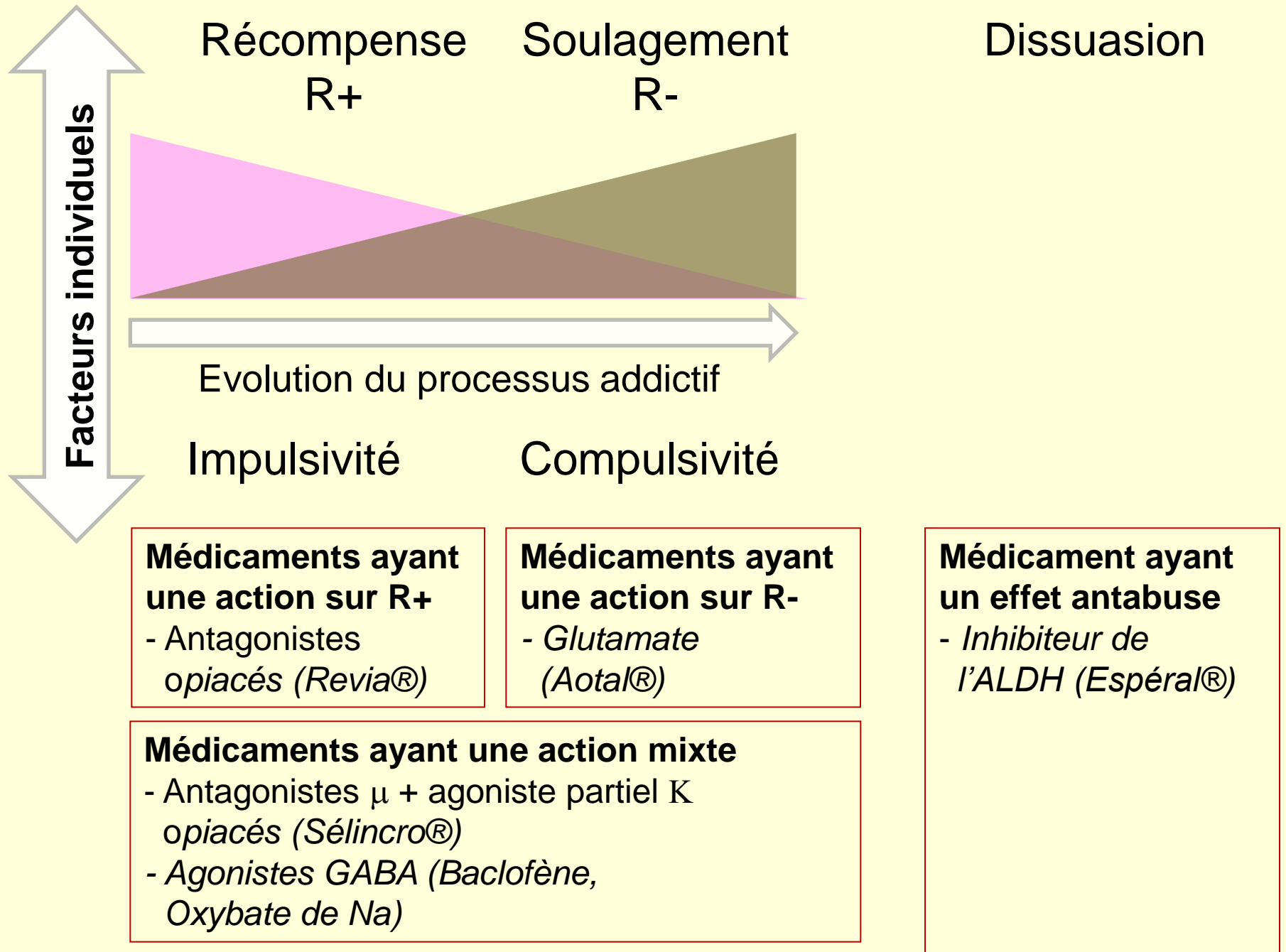
HDJA

Travail en cours pour formalisation des PEC et tarification

1. Réaliser listing des activités proposées en HDJA, acceptées par professionnels, DGOS, CNAM et intégrées comme activités dérogatoires (textes mars 2016)
2. Elaboration de critères d'indication et de programmes thérapeutiques précisant durée, activités proposées (sevrage simple, soins complexes, remédiation cognitive, évaluation...)

Les médicaments du mésusage de l'alcool

Mésusage de l'alcool. Dépistage, diagnostic et traitement
Recommandation de bonne pratique. Société Française d'Alcoologie
<http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2014-SFA-Mesusage-AA.pdf>



Les stratégies de réduction de consommation

Quel objectif ?

Consommation < seuils d'usage à risque

- 21 verres/sem (♂)
- 14 verres/sem (♀)
- ≤ 4 verres par occasion

Toute réduction de consommation a un impact significatif sur la santé, d'autant plus que la consommation initiale est élevée

Toute réduction durable de consommation est un résultat positif

Les médicaments

Nalméfène (Sélincro®)

Baclofène (Liorésal®, baclofène Zentiva®)

Nalméfène (Selincro®)

Antagoniste des récepteurs mu et delta

Agoniste partiel des récepteurs kappa

- **Indication** : *réduction de consommation d'alcool chez les AD*
- **Attendre 2 semaines avant prescription** : vérifier que le patient n'a pas déjà modifié de façon importante sa consommation
- **Traitement** (1 comprimé/j) les jours où le patient perçoit un risque de consommer
- **Critères de jugement principal** :
 - Réduction du nombre de jours de forte consommation
 - Réduction de la quantité moyenne d'alcool / j

Comparaison acamprosate, naltrexone

Effet	Molécule	Taille de l'effet*	NPT
Reprise d'une consommation	Acamprosate	0,359	12
	Naltrexone	0,116	20
Retour à une forte consommation	Acamprosate	0,072	-
	Naltrexone	0,189	12
	Nalmefene	0,33	6 à 10

* *d* autour de 0,2 : effet « faible » - 0,5 : « moyen » - 0,8 : « fort »

** Nombre de patients à traiter pour obtenir un bon résultat

La taille de l'effet dépend de différentes variables, en particulier elle diminue si la consommation diminue

Il est plus facile pour une personne ayant une conduite d'alcoolisation peu sévère, de changer de comportement sans médicament

L'effet placebo est plus important

Nalméfène

Tolérance

Globalement bonne : vertiges, nausées, vomissements, fatigue, céphalées, troubles du sommeil

- La question des EI précoces → arrêt de traitement
- Risque de sevrage si diminution rapide de conso ?
- Risque de dépression / suicide ?
Alerte EMEA. 17 cas d'idées suicidaires (2 cas avec re-challenge positif)
La fréquence de la relation alcool - dépression
Possibilité de lien médicaments - dépression
Pas d'alerte sur ce point dans les essais cliniques
A suivre
- Attention au risque de sevrage en opiacés (y compris médicaments antalgiques...)

Baclofène (Liorésal®, Baclofène Zentiva®)

■ **Essais cliniques contrôlés** : 8

Méta-analyse (Lesouef N. *Thérapie* 2014; 69: 427-435)

Analyse sur 3 études contrôlées randomisées en DA (203 patients) : taux d'abstinence augmenté sous baclofène à faible posologie (30 mg/j), durée courte (1 à 3 mois) ; RR = 2,79

Pas d'effet sur le craving

Conclusions de faible niveau de preuve

Evaluation scientifique reste de faible niveau de preuve

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; 25(8): 1167-77

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

Effacité : 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

Effacité :

2032 patients ont eu au moins une visite de suivi

■ ***Initiation du traitement***

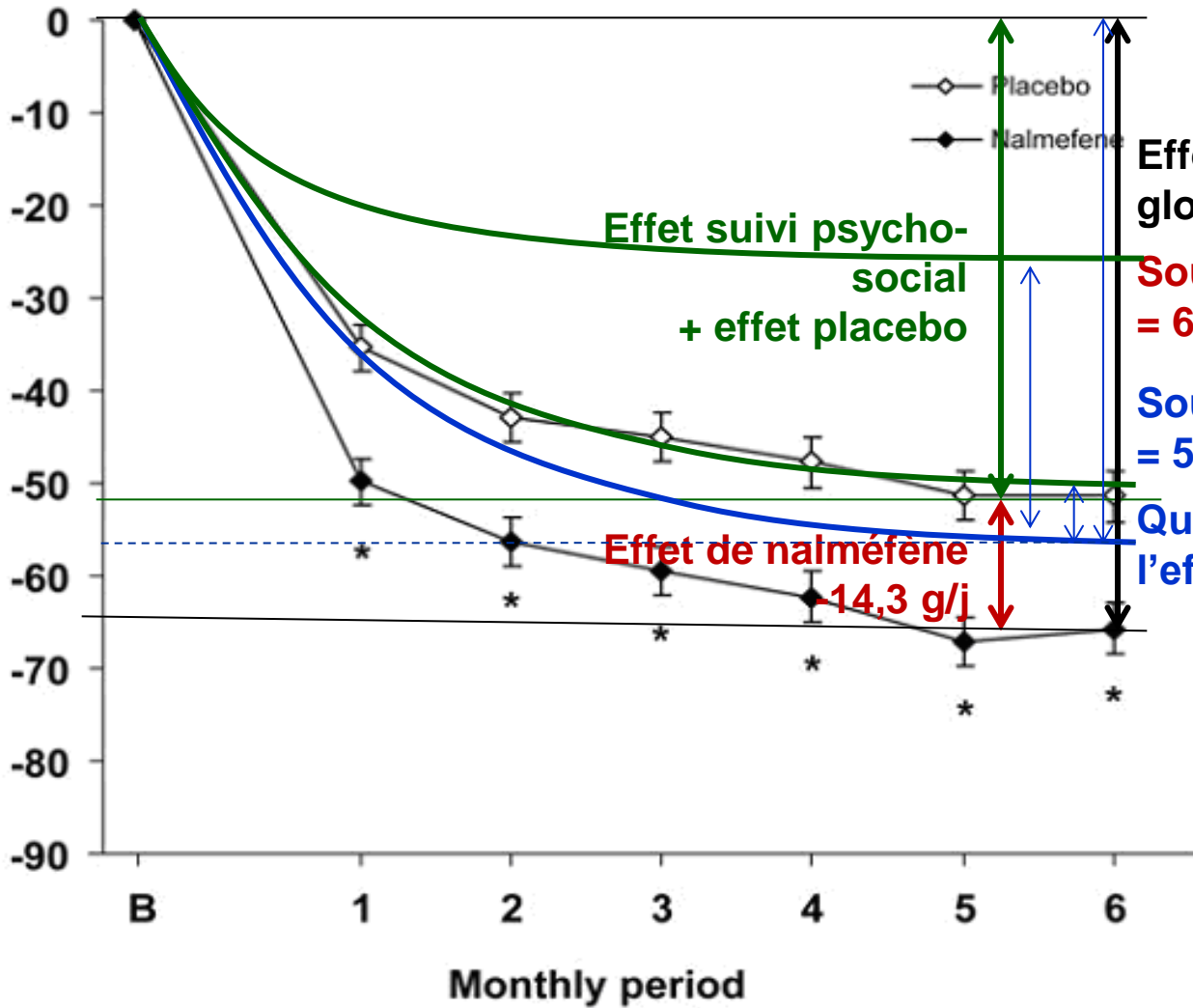
- . ↘ moyenne de conso/j = 56 g/j
- . 12 % abstinents à l'initiation, 32 % à la dernière visite
- . Craving : évolution favorable chez 74 % des patients

■ ***Patients déjà sous traitement***

- . ↘ moyenne de conso/j = 15 g/j
- . 46 % abstinents à la dernière visite renseignée
- . Craving : évolution favorable chez 45 % des patients

B

Adjusted mean change from baseline in total alcohol consumption (g/day)



Effet thérapeutique global

Sous nalméfène = 66 g/j

Sous baclofène = 56 g/j

Quelle importance de l'effet du baclofène ?

Effet suivi psychosocial + effet placebo

Effet de nalméfène -14,3 g/j

Baclofène : essais cliniques (2 études en cours)

- **Bacloville** (coordinateur : P. Jaury)

Essai pragmatique randomisé en DA, en milieu ambulatoire du baclofène vs placebo

Objectif principal : efficacité à un an du baclofène / au placebo sur la proportion de patients ayant une consommation à niveau de risque faible ou nul selon l'OMS

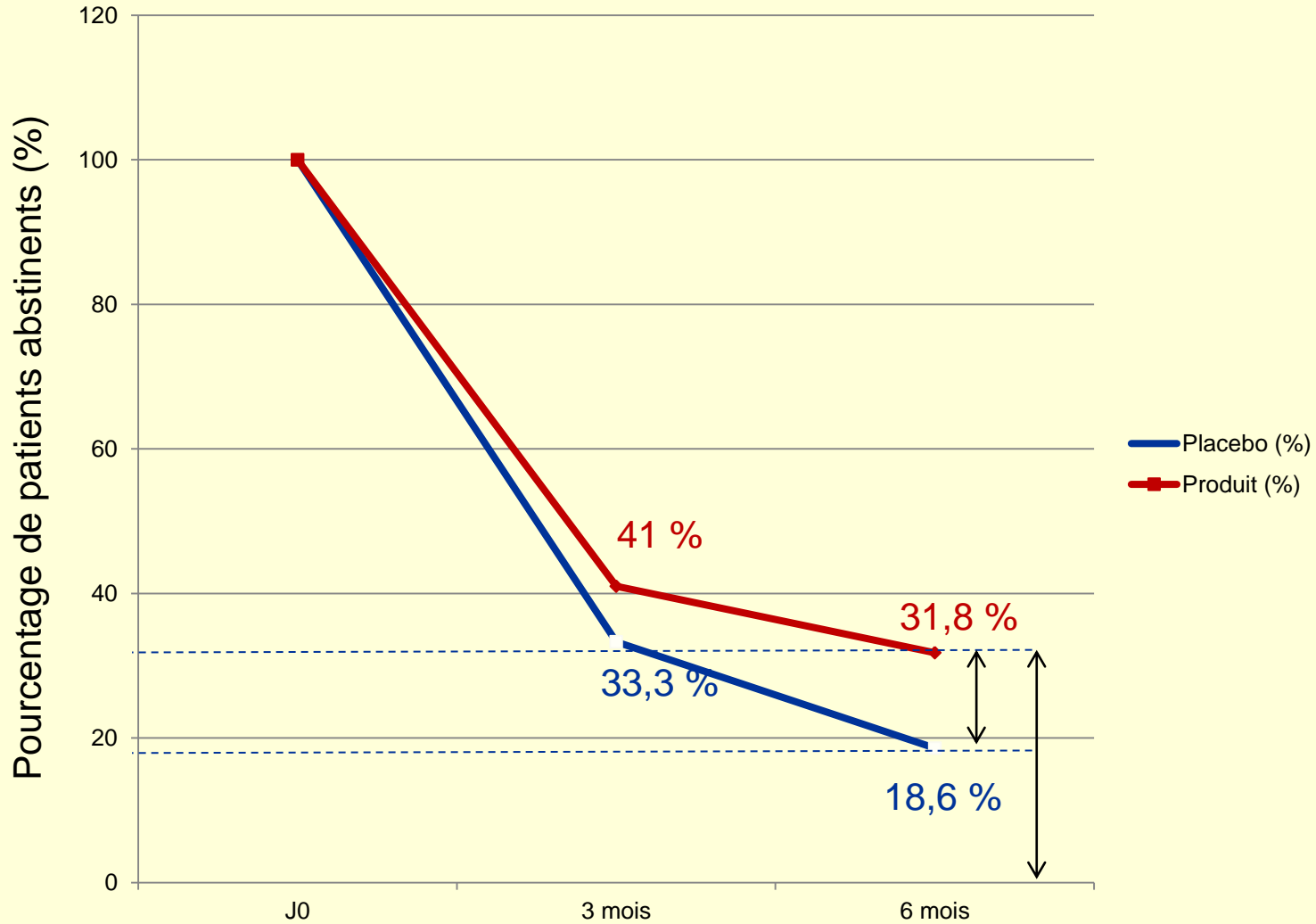
- **Alpadir** (coordinateur : M. Reynaud)

Etude multicentrique randomisée en DA en structures addictologiques

Objectif principal : efficacité du baclofène à la posologie cible de 180 mg/j par rapport au placebo sur l'abstinence complète pendant 20 semaines de traitement après sevrage chez des patients alcoolo-dépendants

Acamprosate Quel est ce produit ?

FM PAILLE et al Alcohol Alcohol 1995; 30: 239-247



Méthodologies très différentes. Comparaison à interpréter avec prudence

Effets indésirables, fréquents, le plus souvent bénins.

Comité technique de PV du 10/02/15

Profil de tolérance identique à celui déjà connu,
essentiellement sédatif

↗ sevrages avec convulsions, dysgueusies,
sommambulisme, œdème généralisé...

Données de la RTU : pas de signal particulier

Baclofène – Utilisation pratique

- Ne peut pas résumer la prise en charge alcoologique

- Commencer par méthodes validées (non médicamenteuses, médicamenteuses)

- Prescription dans le cadre de la RTU

<https://www.rtubaclofene.org/>

- Donner un cadre réglementaire de prescription
 - Collecter des données pour mieux connaître le médicament

- 2 indications retenues par la RTU :

- *Aide au maintien de l'abstinence* chez les patients AD et en échec des autres traitements

- *Réduction majeure de la consommation d'alcool* jusqu'au niveau faible de l'OMS (≤ 40 g/j ♂, ≤ 20 g/j ♀) et en échec des traitements disponibles

Synthèse : les médicaments agissant sur la réduction de la consommation d'alcool

Réduction de consommation	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM	NPT
1 ^{ère} ligne	Nalmefene		6 à 10
2 ^{ème} ligne		Baclofène (RTU)	

Maisel C et al. Addiction 2012; 108: 275-293 - Jonas DE et al. JAMA 2014; 311: 1889-1900

Aubin HJ et al. Eur Addict Res 2015; 21: 160-168

RBP Société Française d'Alcoologie

Les stratégies d'aide au maintien de l'abstinence

Le sevrage (si objectif d'abstinence)

Les benzodiazépines

*Prescription non systématique
adaptée à l'état du patient (clinique, Cushman...)*

La thiamine (vitamine B1)

Carence fréquente - Recommandée systématiquement

Posologie adaptée à l'état nutritionnel

- **En l'absence de malnutrition**
500 mg/j pendant 5 j, puis 250 mg/j pendant 2 sem.
- **Signes de malnutrition**
500 mg/j IV en 2 fois pendant 5 j, puis relais per os jusqu'à reprise alimentation équilibrée
- **Si perfusion de glucosé** : 500 mg avant perfusion
- **GW**
1g/j IV 5 j puis relais per os

L'aide au maintien de l'abstinence

Les molécules ayant une AMM

Acamprosate (Aotal®)

Naltrexone (Revia®)

Comparaison acamprosate, naltrexone

Effet	Molécule	Taille de l'effet*	NPT
Reprise d'une consommation	Acamprosate	0,359	12
	Naltrexone	0,116	20
Retour à une forte consommation	Acamprosate	0,072	-
	Naltrexone	0,189	12
Craving	Acamprosate	0,034	
	Naltrexone	0,144	

* *d* autour de 0,2 : effet « faible » - 0,5 : « moyen » - 0,8 : « fort »

** Nombre de patients à traiter pour obtenir un bon résultat

La taille de l'effet dépend de différentes variables, en particulier elle diminue si la consommation diminue

Il est plus facile pour une personne ayant une conduite d'alcoolisation peu sévère, de changer de comportement sans médicament

L'effet placebo est plus important

Disulfirame (Espéral®)

→ réaction antabuse lors de l'absorption concomitante d'alcool.

Grande variabilité de l'effet antabuse selon les patients. De moins en moins utilisé. Il l'est encore dans certaines indications, après information du patient de ses effets, pour l'aider à résister à l'envie de boire.

Intérêt de la supervision : améliore l'observance et l'efficacité thérapeutique

Une méta-analyse récente (22 études) a montré :

- Que le disulfirame est efficace (taille d'effet = 0,58)
- Encore plus efficace si on ne considère que les études menées en ouvert (taille d'effet = 0,7)

Limites de l'étude : population masculine à 89 %, hétérogénéité importante des études

Skinner MD et al. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. Plos One 2014; 9: 1-15.

Tolérance

Quelques effets secondaires graves ont été décrits :
hépatites, réactions neuro-psychiatriques, névrites
optiques et neuropathies.

=> Proposé en 2^{ème} intention

Prescription hors AMM

Baclofène dans le cadre de la RTU

Synthèse : les médicaments agissant sur la consommation d'alcool

Indication	Molécule avec AMM	Molécule sans AMM	NPT
Abstinence 1 ^{ère} ligne	Acamprosate Naltrexone		12 20
2 ^{ème} ligne Demain	Disulfirame	Baclofène (RTU) Sodium oxybate... ?	

Maisel C et al. Addiction 2012; 108: 275-293 - Jonas DE et al. JAMA 2014; 311: 1889-1900

Aubin HJ et al. Eur Addict Res 2015; 21: 160-168

RBP Société Française d'Alcoologie

**Améliorer l'efficacité des
médicaments :
vers de nouvelles
molécules**

Sodium oxybate (GHB)

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

Indication = narcolepsie – cataplexie (Xyrem®)

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

Sodium oxybate (GHB)

Etude SMO 032/10/03 - 9 pays européens

Objectif = confirmer l'efficacité de SMO.IR dans le maintien de l'abstinence chez des patients alcoolo-dépendants abstinents depuis peu

Etude randomisée en DA, placebo vs SMO.IR
496 patients alcoolo-dépendants

5 groupes : - Placebo
- SMO.IR (0,75/1,25/1,75/2,25 g) + suivi psychosocial type BBCET

Durée : 12 sem. de traitement + 1 semaine post-traitement

Critère principal = % de jours d'abstinence

Population avec une consommation à risque très élevé (faible nombre de patients) :

+ ↑ significative du % de jours d'abstinence (dose de 1,75 g/j)
($d = 0,85$), √ HDD et TAC

Sodium oxybate (GHB)

Tolérance

Le profil de tolérance apparaît rassurant

Dans l'étude SMO.IR, le nombre de patients qui ont eu des événements graves non létaux est similaire dans les groupes SMO et placebo

Pourcentage de patients ayant eu des EI conduisant à l'arrêt permanent du traitement similaires dans les groupes SMO et placebo

EI les + fréquents, généralement bénins :

Céphalées (19,4 %), vertiges (16,3 %), rhino-pharyngite (11,8 %), fatigue et vertige (8,8 % chacun), somnolence et insomnie (7,3 % chacun), nausées (6,3 %), diarrhée (5,7 %), anxiété (5,5 %)

Sodium oxybate (GHB)

Tolérance

Question : quel potentiel addictogène ?

Pas de signal en faveur de difficultés de cet ordre.

Dans l'ensemble des études, craving ou mésusage (↗ doses, dépendance) retrouvé chez 2,6 à 14,9 % des patients.

Pas de signal de PV particulier en Italie et Autriche

Les antiépileptiques

Antiépileptique GABAergique

Méta-analyses

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

Pani PP et al. Cochrane 2014

Efficacité du topiramate sur abstinence et jours de forte consommation

Autres antiépileptiques (Gabapentine, Pregabaline, Vigabatrin), niveau de preuve insuffisant

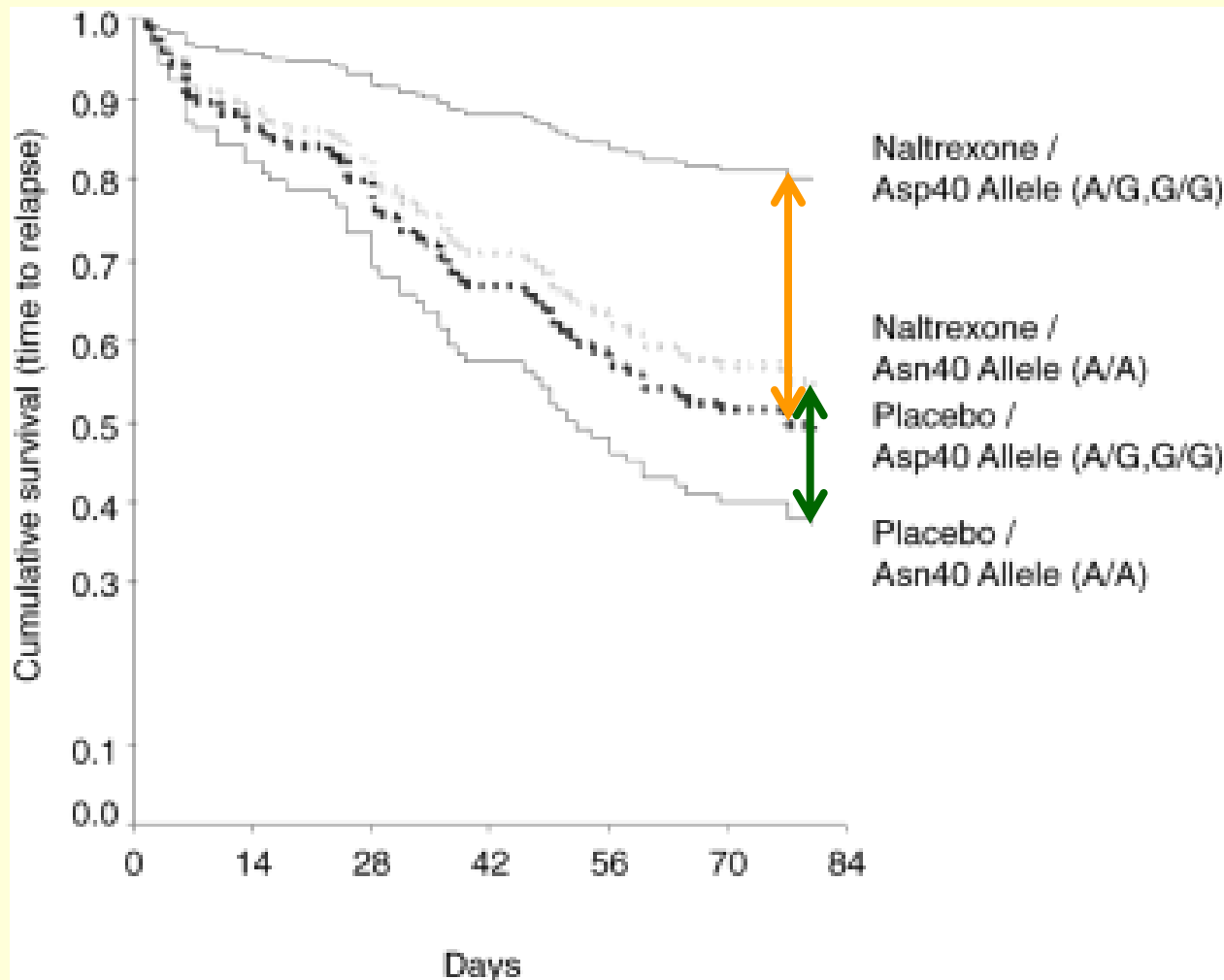
Améliorer l'efficacité des médicaments

- 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

Modérateurs génétiques et médicaments

Un certain nombre d'associations ont été récemment mises en évidence entre différents polymorphismes génétiques et la réponse à certains médicaments



- Oslin, 2003
Gène **OPRM1** (récepteur mu) et réponse à la naltrexone :
les patients porteur de l'allèle Asp40 répondent mieux
- Méta-analyse Jonas DE, 2014
Les patients avec au moins 1 allèle G du polymorphisme A118G de OPRM1 répondraient mieux à la naltrexone, mais large dispersion des résultats.
Non confirmé récemment