

Les médicaments du mésusage de l'alcool

F. Paille
Nancy

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>

**Quelles interventions thérapeutiques le
MG peut-il proposer ?**

Les interventions brèves

- Visent à modifier le comportement de consommation
- Peu « chronophages » et peu coûteuses
- Patients concernés : usage à risques ou nocif récent ou peu sévère
- Parmi les cas les moins sévères, il y a un niveau de preuve élevé en faveur d'une efficacité sur la réduction de consommation notamment en MG

Les interventions brèves : les principes

Une intervention brève peut inclure les éléments suivants :

- Evaluer la consommation et les dommages éventuels et restituer les résultats au patient
- Expliquer la notion de verre standard
- Informer le patient des risques qu'il encourt (documents)
- Donner les recommandations pour une consommation à faible risque
- Faire choisir (ou réévaluer) un objectif de changement de comportement
- Expliquer les méthodes de réduction voire d'arrêt
- Conseiller - Encourager
- Donner des documents (carnet journalier d'évaluation de conso)
- Résumer la consultation : objectif, progrès, actions futures
- Proposer un suivi ou une orientation

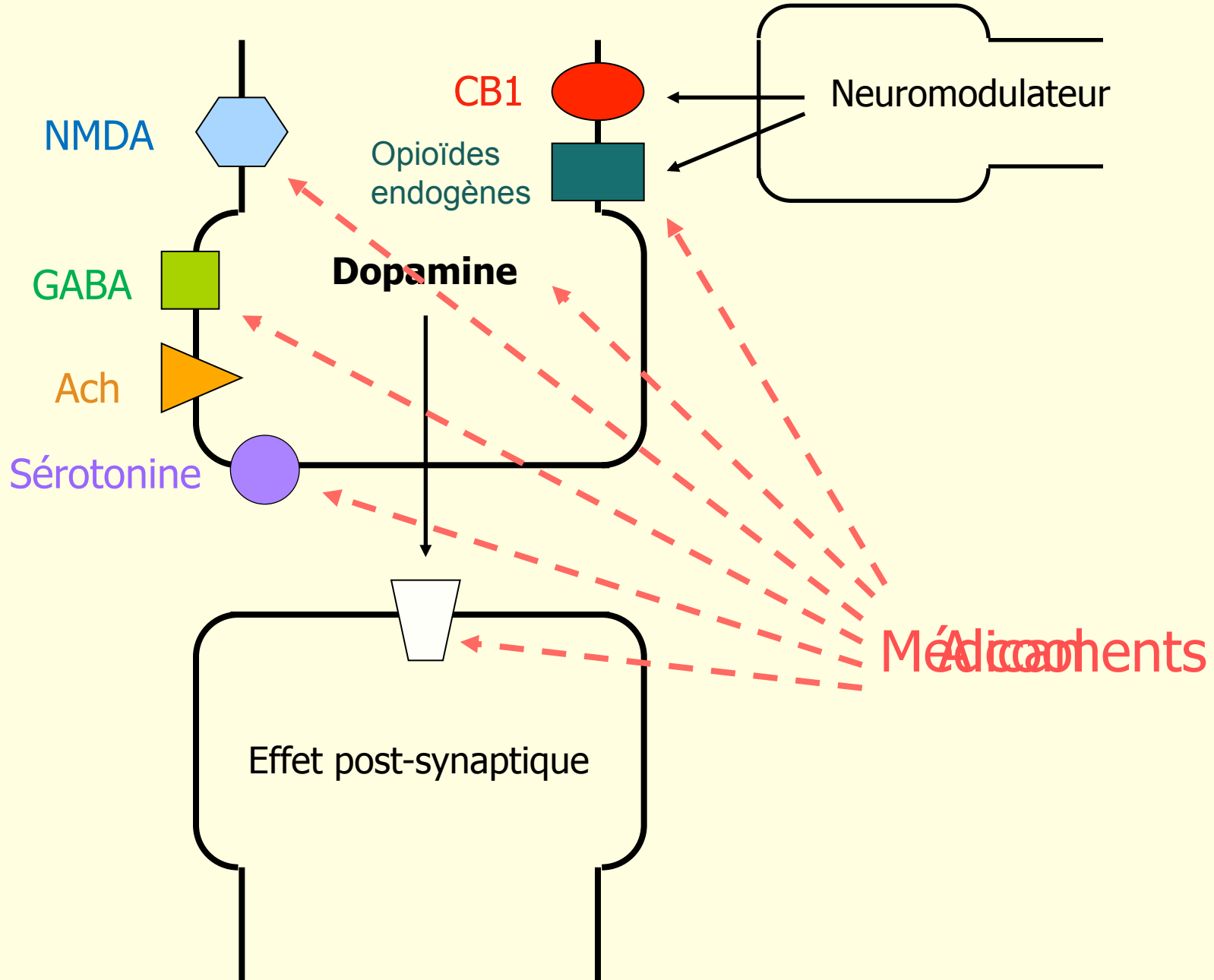
Les interventions psycho-sociales d'intensité faible à modérée

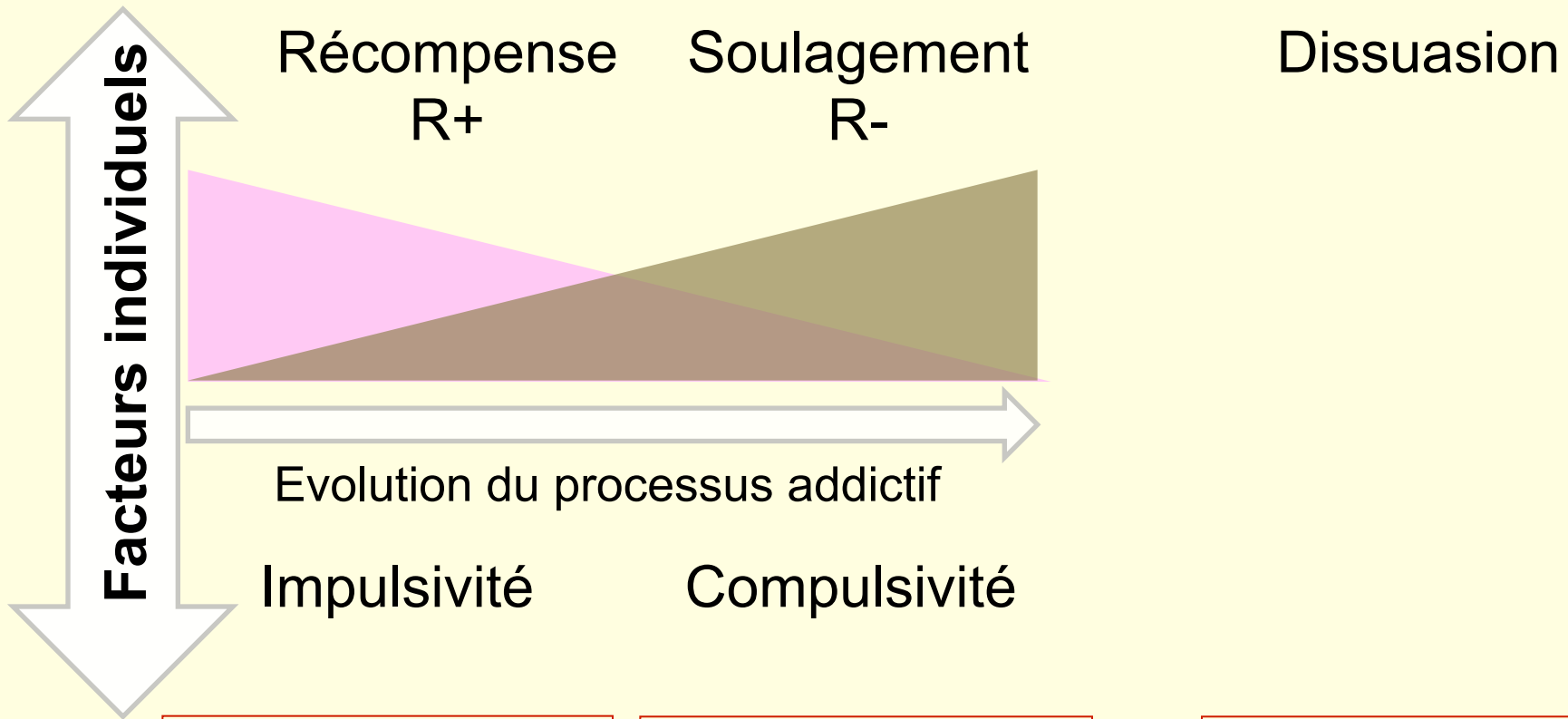
Développées pour des patients ayant une dépendance faible à modérée

- ***Entretien motivationnel*** : améliore l'efficacité des interventions plus intensives
- ***Interventions centrées sur le monitoring*** de la consommation d'alcool et l'observance du traitement

Les médicaments

Mécanismes neurobiologiques des addictions





Médicaments ayant une action sur R+

- Antagonistes opiacés
(*Revia®*, *Sélincro®*)

Médicaments ayant une action sur R-

- *Glutamate*
(*Aotal®*)
- *GABA*
(*Baclofène*, *Oxybate de Na*)

Médicament ayant un effet antabuse

- *Inhibiteur de l'ALDH*
(*Espéral®*)

Les stratégies de réduction de consommation

Réduire la consommation d'alcool : quel objectif ?

Recommandation = proposer aux patients une 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 utilisables pour réduire la consommation d'alcool

- ***Nalméfène*** (Sélincro®)
- ***Baclofène*** (Liorésal®, baclofène Zentiva®)

Nalméfène (Selincro®)

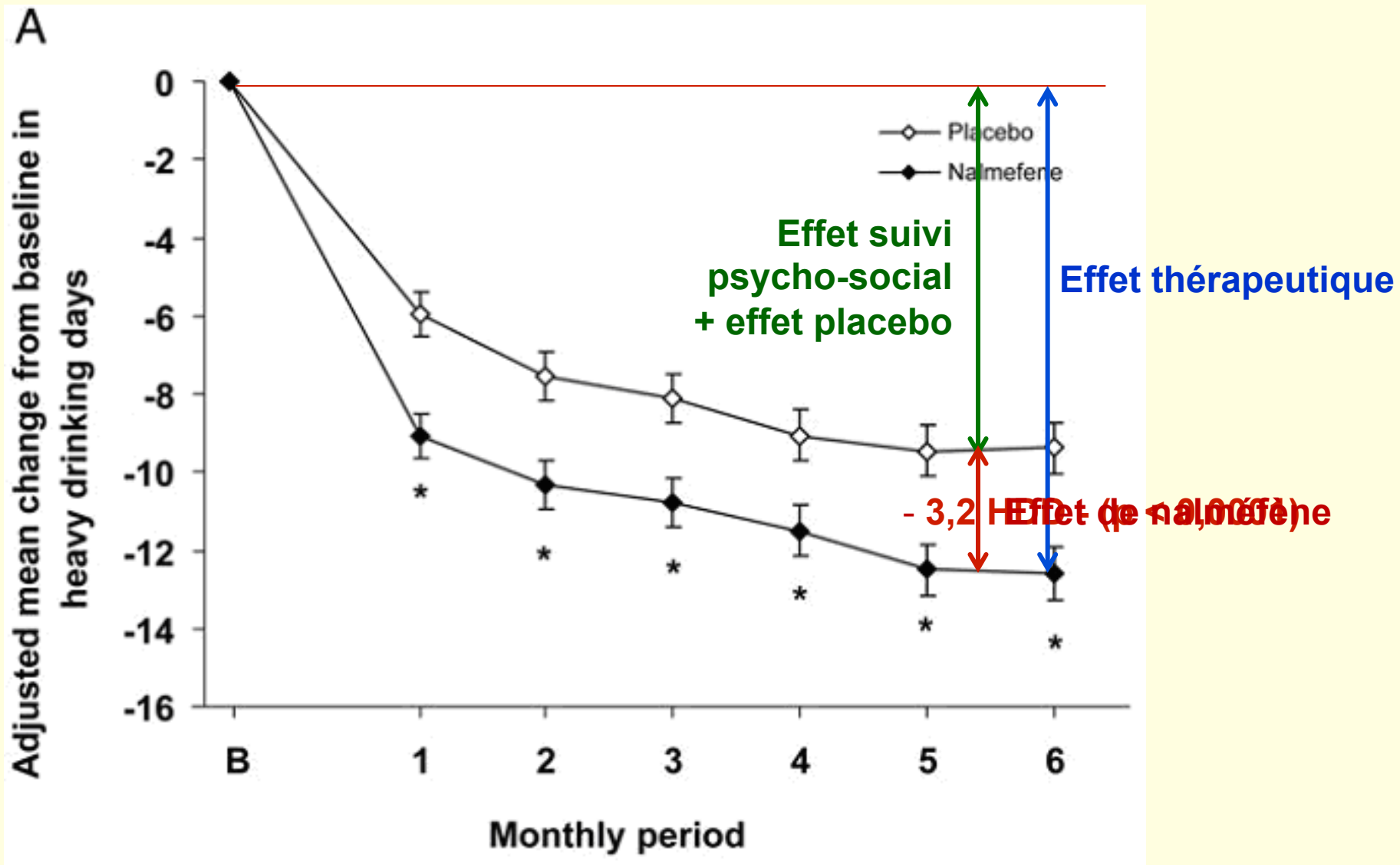
Antagoniste des récepteurs mu et delta

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

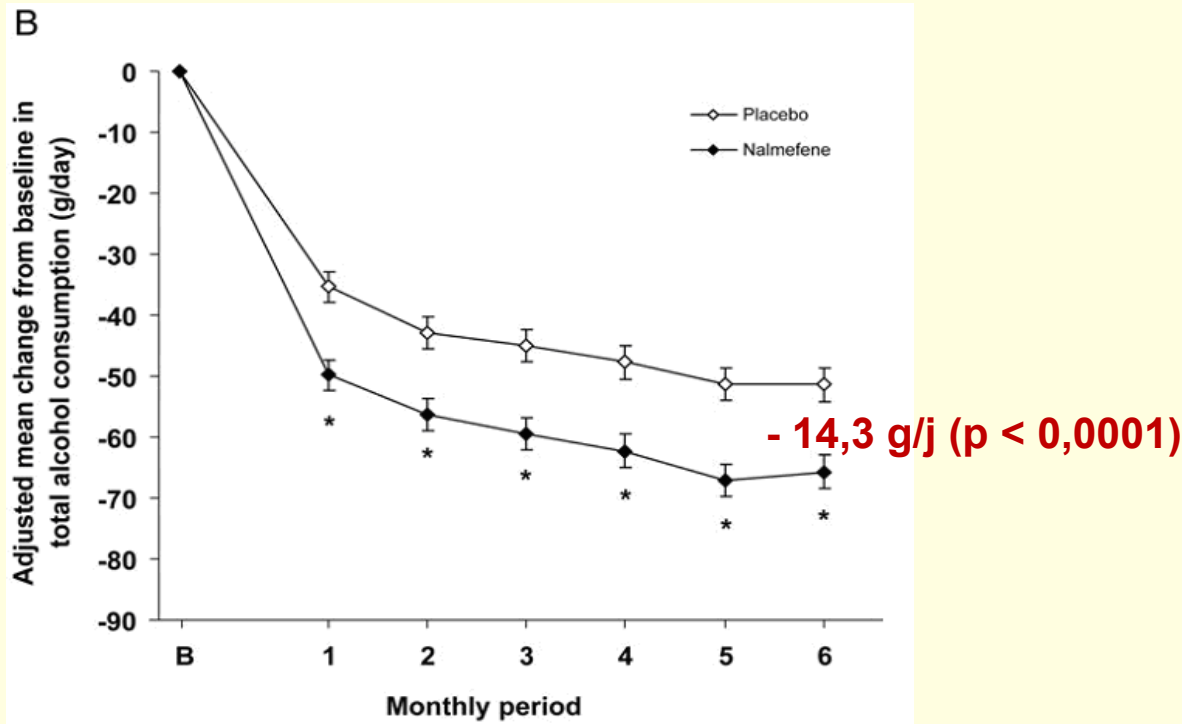
Nalmefene – ESENSE 1 + 2

Consommateurs à risque élevé (> 60 g H ; > 40 g F)



Nalmefene – ESENSE 1 + 2

Consommateurs à risque élevé (> 60 g H ; > 40 g F)



% de patients qui ont réduit leur consommation d'alcool jusqu'à la catégorie à faible risque de l'OMS (H ≤ 40 g/j ; F ≤ 20 g/j)

Nalméfène 43 %

Placebo 32 % (p < 0,001)

Comparaison acamprosate, naltrexone et nalméfène

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.

Pendant l'étude, 67 % des patients sous placebo et 81 % sous nalméfène ont eu 1 ou plusieurs EI. La plupart des EI : intensité faible à modérée.

EI les plus fréquents :

- Vertiges
- Nausées, vomissements
- Fatigue
- Céphalées
- Troubles du sommeil

Nalméfène

Tolérance

- La question des EI précoces → arrêt de traitement
- Risque de sevrage si diminution rapide de conso ?
- Risque de dépression / suicide ? A suivre

Baclofène (Liorésal®, Baclofène Zentiva®)

Agoniste du récepteur GABA-B.

Indications actuelles = contractures neurologiques

Agonistes GABA–B : ↘ la libération de dopamine dans le système de récompense (NA et ATV).

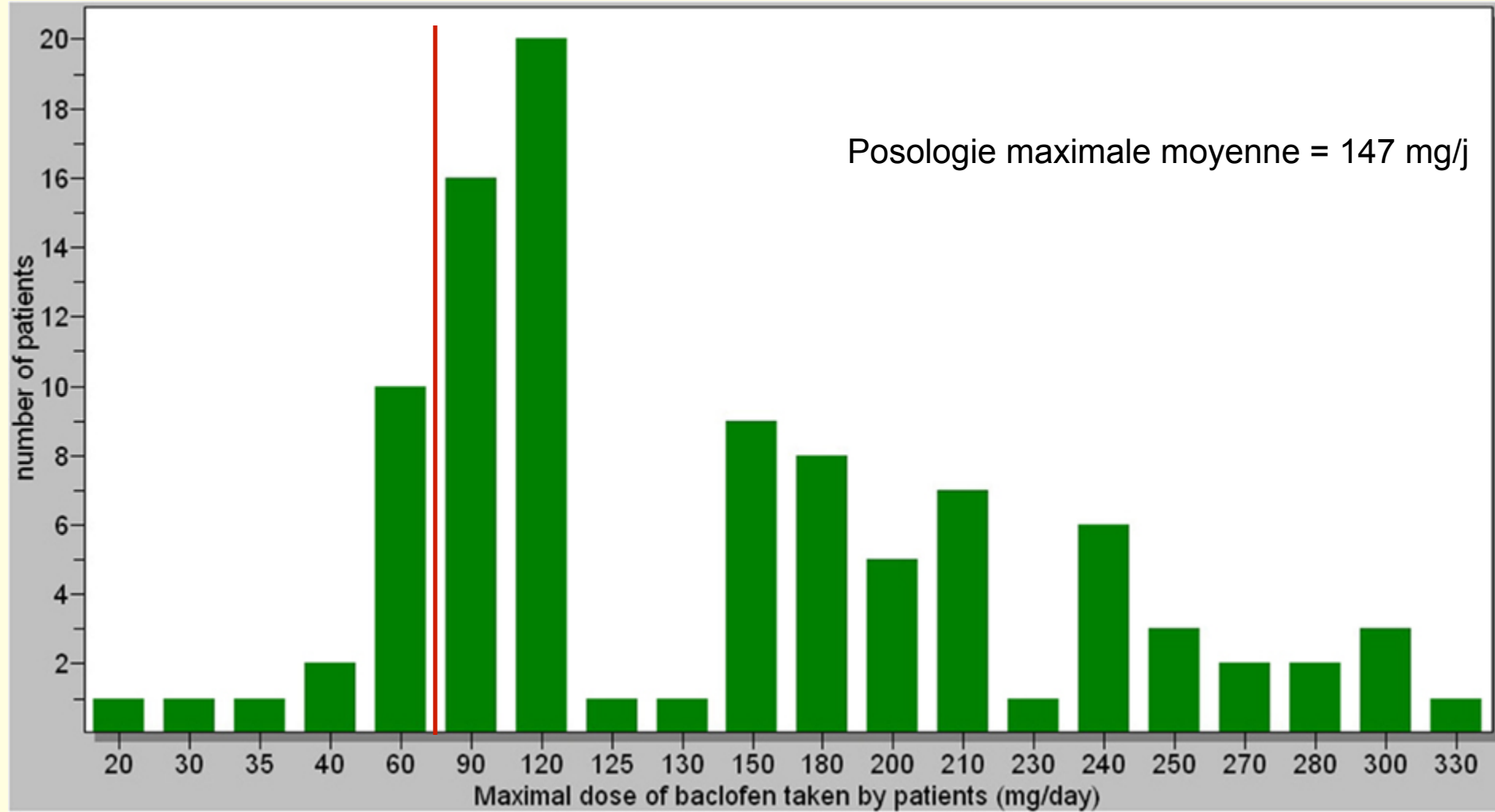
=> ↘ ou supprime la réponse conditionnée produite par l'alcool, mais aussi cocaïne, nicotine, héroïne...

Son action

- ↘ les propriétés renforçantes de l'alcool (récompense et soulagement)
- Effet anxiolytique et sédatif

Faiblesse de l'évaluation scientifique

AMM



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

Effets indésirables, fréquents, le plus souvent bénins.

Globalement :

- **Effets sédatifs** : fatigue, somnolence, troubles mnésiques, confusion (↗ par l'alcool et les psychotropes)
- Insomnie
- Vertiges
- Céphalées
- Paresthésies
- Acouphènes
- Crises d'épilepsie
- Troubles digestifs
- Troubles dépressifs ou maniaques
- Prise de poids

Comité technique de PV du 10/02/15

Profil de tolérance identique à celui déjà connu

↗ sevrages avec convulsions, dysgueusies, somnambulisme, 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

Utilisation pratique

- 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 et en échec des traitements disponibles

Niveau faible de l'OMS

≤ 40 g/j chez l'homme

≤ 20 g/j chez la femme

- Critères de prescription
 - Sujets ≥ 18 ans, AD
 - Informés de l'usage hors AMM et des risques
 - Après échec des traitements validés
 - Contraception efficace
 - Association à un suivi psycho-social

Utilisation pratique

■ Contre-indications

- Médicaments de l'aide au maintien de l'abstinence
- I. rénale, cardiaque ou pulmonaire sévère
- I. hépatique sévère
- Epilepsie ou ATCD de crises comitiales
- Parkinson
- Comorbidité psychiatrique sauf troubles anxieux / dépressifs modérés après cs psychiatrique
- Intolérance au baclo
- Co-addiction sauf tabac
- Conducteur de véhicules ou machines dangereuses pendant titration
- Femmes enceintes
- Situation sociale rendant le suivi aléatoire

Utilisation pratique

- Bilan pré-traitement
 - Biologie, rénale et hépatique si besoin
 - Rechercher : épilepsie
troubles psychiatriques...
- ↗ très progressive des doses
Poso maxi fonction de :
 - Efficacité (dose minimale permettant d'atteindre l'objectif)
 - Tolérance (fonction des patients)
- Possibilité de fractionner les doses selon craving
- Possibilité de redescendre à une dose d'entretien après une phase à très forte dose
- ↘ progressive à l'arrêt (risque de syndrome de sevrage). Ex : 10 à 15 mg tous les 2 j

Schéma de prescription

Temps	Posologie (mg/j)	Comprimés (10 mg)
2 – 3 jours	15	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$
2 – 3 jours	20	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 1
2 – 3 jours	25	$\frac{1}{2}$ 1 1
2 – 3 jours	30	1 1 1
Augmenter tous les 3 jours	1 comprimé supplémentaire → apparition de l'effet	

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

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

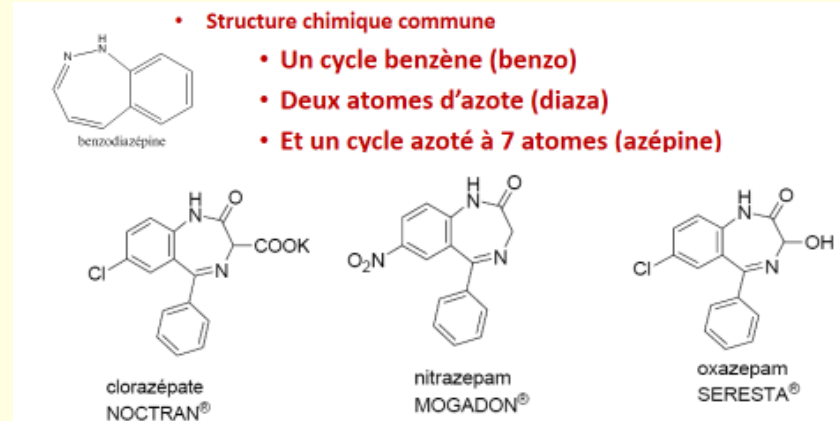
Objectif principal : efficacité du baclofène à la posologie cible de 180 mg/j par rapport au placebo sur l'abstinence complète pendant 20 semaines de traitement après sevrage chez des patients alcoolo-dépendants

Les stratégies d'aide au maintien de l'abstinence

Le sevrage

Les BZD ont des propriétés communes :

- Anxiolytiques
- Sédatives
- Hypnotiques
- Myorelaxantes
- Anticonvulsivantes



Elles se différencient par leur structure chimique et surtout par leur $\frac{1}{2}$ vie (4 à 150 h)

En 2015, 20 benzodiazépines sont commercialisées :

- 11 anxiolytiques
- 6 hypnotiques
- 2 « Z »-drugs
- 1 à visée anticonvulsivante (Rivotril®)

Anxiolytiques	Spécialités	Demi-vie (h)
Alprazolam	Xanax® et génériques	10-20
Bromazépam	Lexomil® et génériques	20
Clobazam	Urbanyl®	20
Chlorazépate dipotassique	Tranxène	30- 150
Clotiazépam	Veratran®	4
Diazépam	Valium® et génériques	32-47
Ethyl loflazépate	Victan®	77
Lorazépam	Témesta® et génériques	10-20
Nordazépam	Nordaz®	30-150
Oxazépam	Séresta®	8
Prazépam	Lysanxia® et génériques	30-150
Hypnotiques		
Estazolam	Nuctalon®	17
Loprazolam	Havlane®	8
Lormétazépam	Noctamide®	10
Midazolam	Génériques	1,5-2,5
Nitrazépam	Mogadon®	16-48
Témazépam	Normison®	5-8
Apparentés aux BZD		
Zolpidem	Stilnox® et génériques	0,7-3,5
Zopiclone	Imovane® et génériques	5
Anticonvulsivant		
Clonazépam	Rivotril®	20-60

Le sevrage (si objectif d'abstinence)

Les benzodiazépines

Molécules de référence pour la prévention et le traitement du syndrome de sevrage

1/2 vie longue (Valium®)

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

Poso initiale, moyenne : 2 à 4 cpés à 10 mg/j
pendant 2 à 3 jours

Puis diminution de 10 mg/j (selon évaluation
clinique)

Arrêt rapide en 5 à 10 jours

Index de Cushman

Points	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	< 80	81 à 100	101 à 120	> 120
Pression artérielle systolique				
18 à 30 ans	< 125	126 - 135	136 - 145	> 145
31 à 50 ans	< 135	136 - 145	146 - 155	> 155
> 50 ans	< 145	146 - 155	156 - 165	> 165
Fréquence respiratoire	< 16	16 à 25	26 à 35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Phonophobie Photophobie Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Score < 7 : état clinique contrôlé

Score 7 à 14 : sevrage modéré

Score > 14 : sevrage sévère.

La thiamine (vitamine B1)

Carence fréquente

Recommandée systématiquement

Peu d'études valides précisant dose, durée...

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

- L'acamprosate et la naltrexone sont pharmacologiquement efficaces dans l'aide au maintien de l'abstinence de l'alcoololo-dépendant.
- Cette efficacité est cliniquement limitée.
- Il n'y a pas de critères cliniques permettant d'individualiser des sous-groupes de patients répondeurs.
- Ces molécules ont une AMM dans l'aide au maintien de l'abstinence et font partie intégrante des outils de la prise en charge des patients alcoololo-dépendants.

Médicament à effet antabuse

Le disulfirame (Espéral®) → réaction antabuse lors de l'absorption concomitante d'alcool = réaction désagréable avec malaise, anxiété, troubles neuro-végétatifs, hypotension artérielle parfois grave.

Grande variabilité de l'effet antabuse selon les patients.

Il est 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)

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... ?	

**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 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

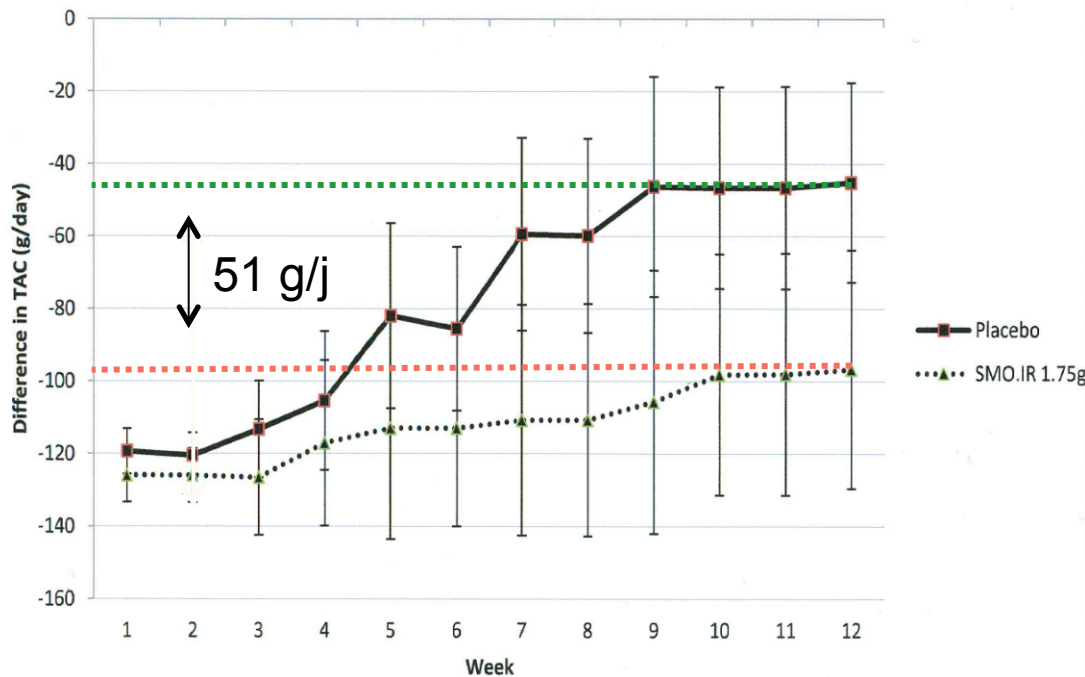
Critère principal = % de jours d'abstinence à 3 mois

Population avec consommation à très haut risque = population cible – Résultats à 3 mois (dose = 1,75 g)

(selon OMS : ♀ > 60 g/j / ♂ > 100 g/j)

PDA : + 38 % de jours d'abstinence / placebo (taille d'effet = 0,89)

Diminution de HDD / placebo = - 10,2 HDD / mois (taille d'effet = 0,82)



Réduction de TAC = 97 g/j
Différence par rapport au placebo = - 51 g/j

Sodium oxybate (GHB)

Tolérance

Le profil de tolérance apparaît rassurant

Dans l'étude SMO.IR, le nombre de patients qui ont eu des **événement 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 :
3,9 à 9,7 % dans les groupes SMO 0,75 et 2,25 g vs 8,9 % dans le groupe 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.

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

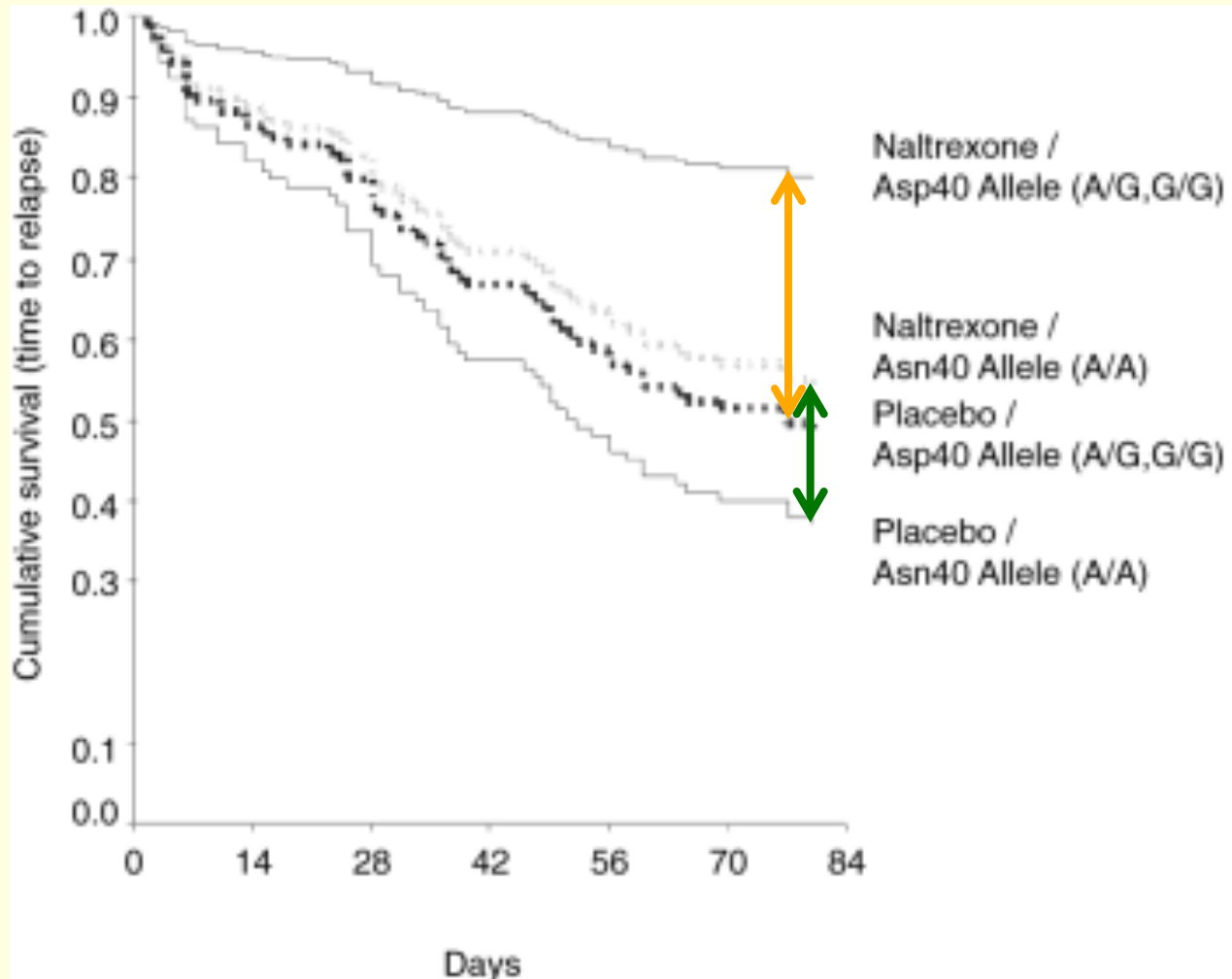
Acamprosate + baclofène

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
Il est possible que les patients avec au moins 1 allèle G du polymorphisme A118G de OPRM1 répondent mieux à la naltrexone, mais large dispersion des résultats. A

confirmer