

# LES MÉDICAMENTS D'AIDE À L'ABSTINENCE



L'objectif principal des patients ayant un problème d'addiction est d'améliorer leur qualité de vie globale, c'est-à-dire leur santé physique, leur santé psychique, ainsi que leur vie sociale au sens le plus large du terme.

# DISULFIRAM

- Effet antabuse
- Inhibition de l'acetaldehyde deshydrogenase

# MÉTABOLISME DE L'ALCOOL

**Ethanol**  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$

**1 Oxydation**

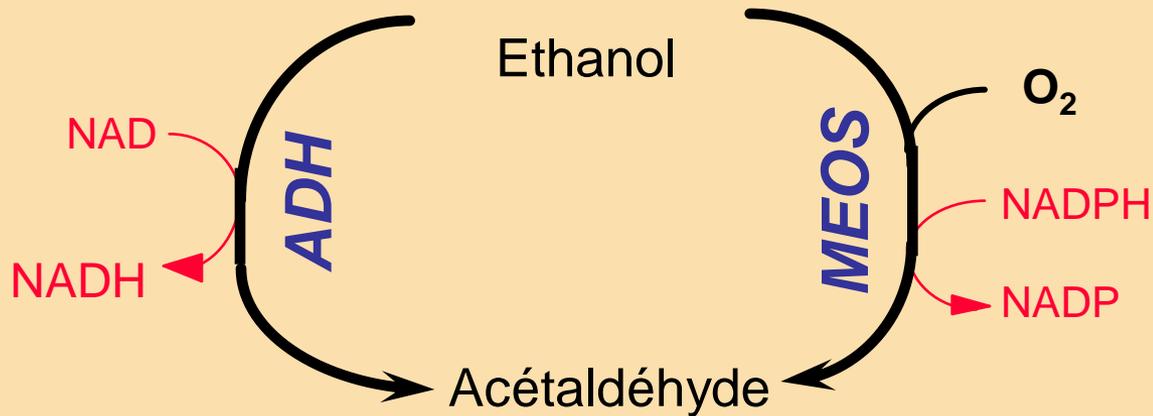
**Acétaldéhyde**  $\text{CH}_3\text{-CHO}$

**2 Oxydation**

**Acetate**  $\text{CH}_3\text{-COOH}$

**3 Oxydation**

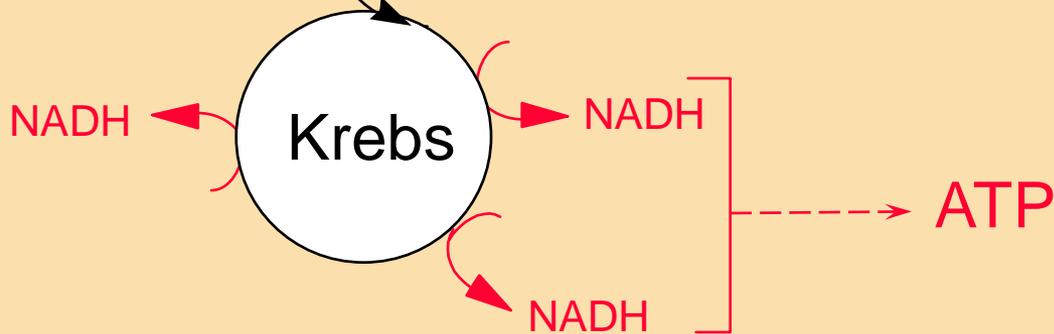
**Acétyl-CoA**



- ⇒ symptômes
- ⇒ polymorphisme génétique



Acétyl CoA



# DISULFIRAM

- Fuller et al. 1979 Ann Intern Med

128 patients, étude ouverte

Gp I : 250 mg/j Gp II : 1 mg/j Gp III : placebo

=> Différence significative entre les gp I et III

# DISULFIRAM

- Fuller et al. 1986 JAMA
  - 605 hommes
  - Abstinance NS
  - Différence sur le nb de jours d'alcoolisation dans les 12 mois de l'étude
  - Relation entre la compliance et l'abstinence

Effets II : neurologiques centraux et périphériques, digestifs, hépatiques, HTA, dépression ...

# DISULFIRAM

- Implants ou pompe ? Peu d'études mais peu de résultats
- Pas d'AMM en France
- Risque infectieux...

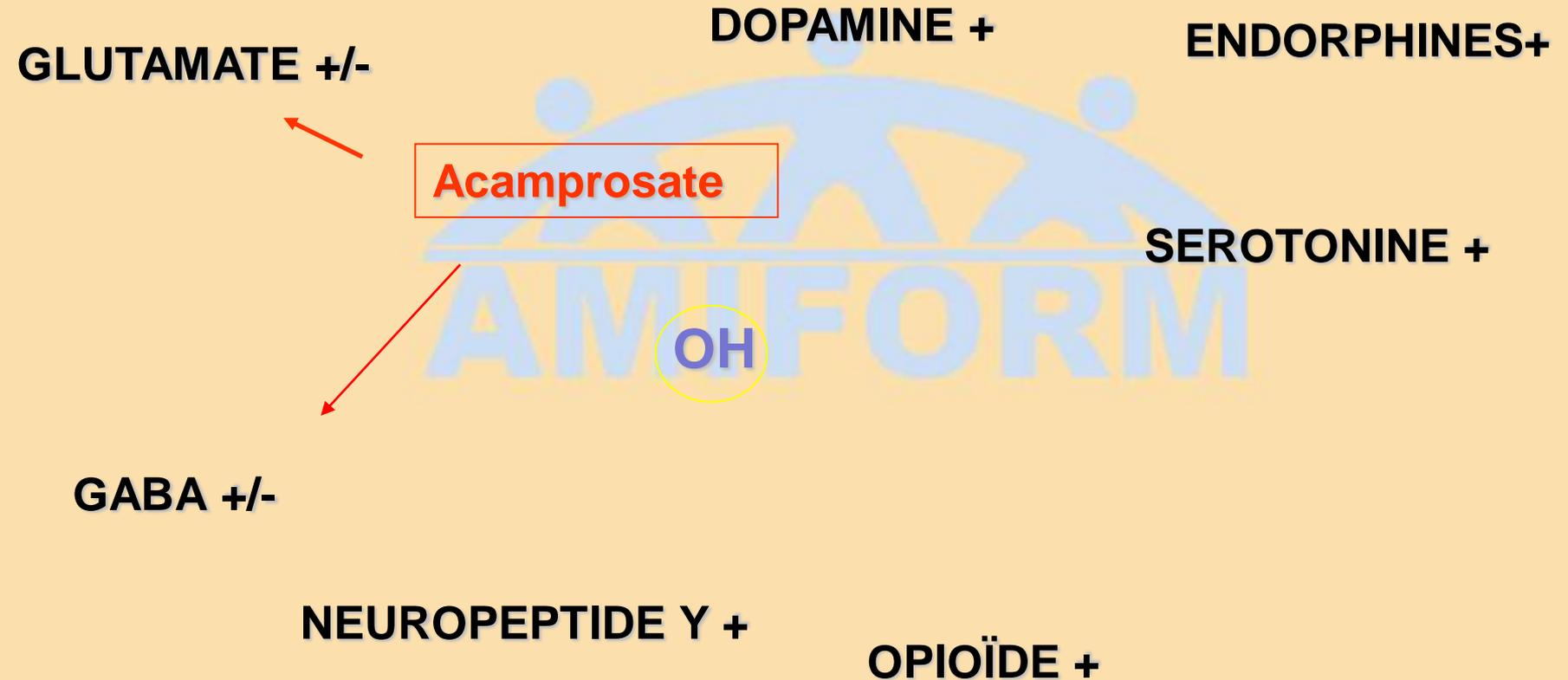


# ACAMPROSATE

- Molécule proche du GABA
- Fait intervenir le système GABAergique et les AA excitateurs, antagoniserait un sous type de récepteur du glutamate.
- Acide glutamique joue un rôle important dans la dépendance à l'alcool.
- Bloque les effets renforçants négatifs (craving )
- Mécanisme antiglutamatergique, action protectrice sur les neurones.

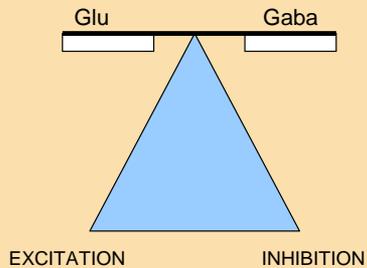
# Stimulant ← OH → sédatif

Neurotransmetteurs impliqués dans l'alcoolodépendance



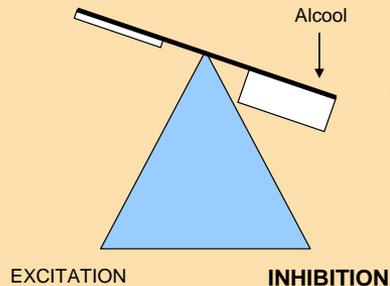
# LA BALANCE, ARGUMENTAIRE DE PRÉSENTATION

## a. Etat physiologique – l'équilibre



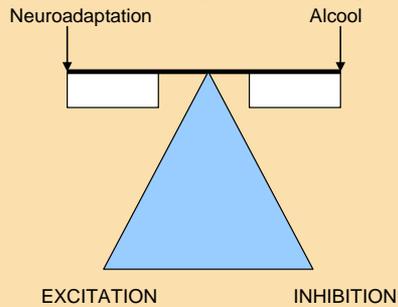
En l'absence d'alcool, l'activité neuronale est en équilibre par le balancement entre l'activité glutamatergique (excitation) et gabaergique (inhibition).

## b. Alcool (aigu)



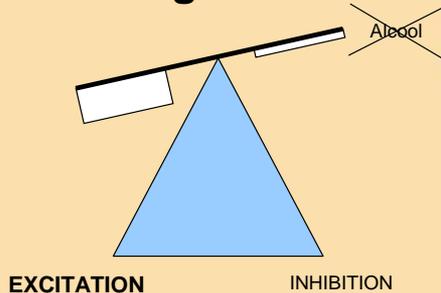
**L'alcool en aigu** atténue l'activité glutamatergique par une action antagoniste au niveau des récepteurs NMDA et, en parallèle, facilite l'action du GABA sur ses récepteurs. De ce fait, la balance s'incline donc vers le pôle inhibition / sédation du système nerveux central.

### c. Alcool (chronique)



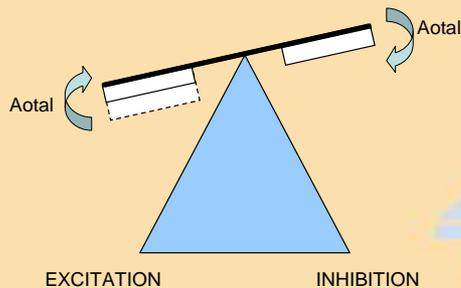
Lors de l'alcoolisation chronique, l'excitabilité normale est rétablie par l'ajustement de la sensibilité des récepteurs NMDA et GABA, c'est la phase de **neuroadaptation**.

### d. Sevrage



Si l'alcool est brutalement arrêté, comme c'est le cas lors d'un sevrage, le déséquilibre neurobiologique s'exteriorise, l'hyperexcitabilité neuronale est démasquée, c'est le syndrome de sevrage et sa cohorte de symptômes.

## e. Aotal



Sous l'effet des traitements spécifiques (benzo) du sevrage, « l'excitation » régresse / s'estompe. Si l'abstinence est maintenue, **l'équilibre / la sérénité neuronale** va se réinstaller peu à peu mais très lentement...

**Le mécanisme d'action de l'Aotal vient renforcer / prolonger ce processus de rééquilibrage en stimulant la neuromédiation inhibitrice (GABA) et en antagonisant simultanément l'action du Glutamate en excès.**

# ACAMPROSATE

- Méta analyse Mann et al. 2004 alcohol clin exp res
  - 17 études Acamprosate vs placebo
  - 4000 patients
  - Abstinance continue à 6 mois  
**36 % vs 23 % (p<0,001) RR 1,47 (IC 95% 1,29-1,69)**
  - Nb de patient à traiter pour 1 abstinent : **7,5**
  - A 1 an : bon résultat mais NS

# ACAMPROSATE

- Mann et al. 2004 alcohol clin exp res
  - Compliance au traitement : améliorée de 6 %
  - Bonne tolérance
    - Diarrhée, dose dépendante, régresse en quelques jours
  - Peu d'action sur le craving

# ACAMPROSATE

- Morgan et al. alcohol clin exp res 2004

Amélioration de la qualité de vie

- Poldrugo et al. alcohol alcohol 2005

Diminution des coûts



# ACAMPROSATE

- Facteurs de bonne réponse
  - Syndrome de sevrage
  - Pas de comorbidités organiques
  - Dépendance de sévérité moyenne
  - Posologie 6 cp/j si poids > 60 kg, sinon 4 cp/j
  - Durée 1 an

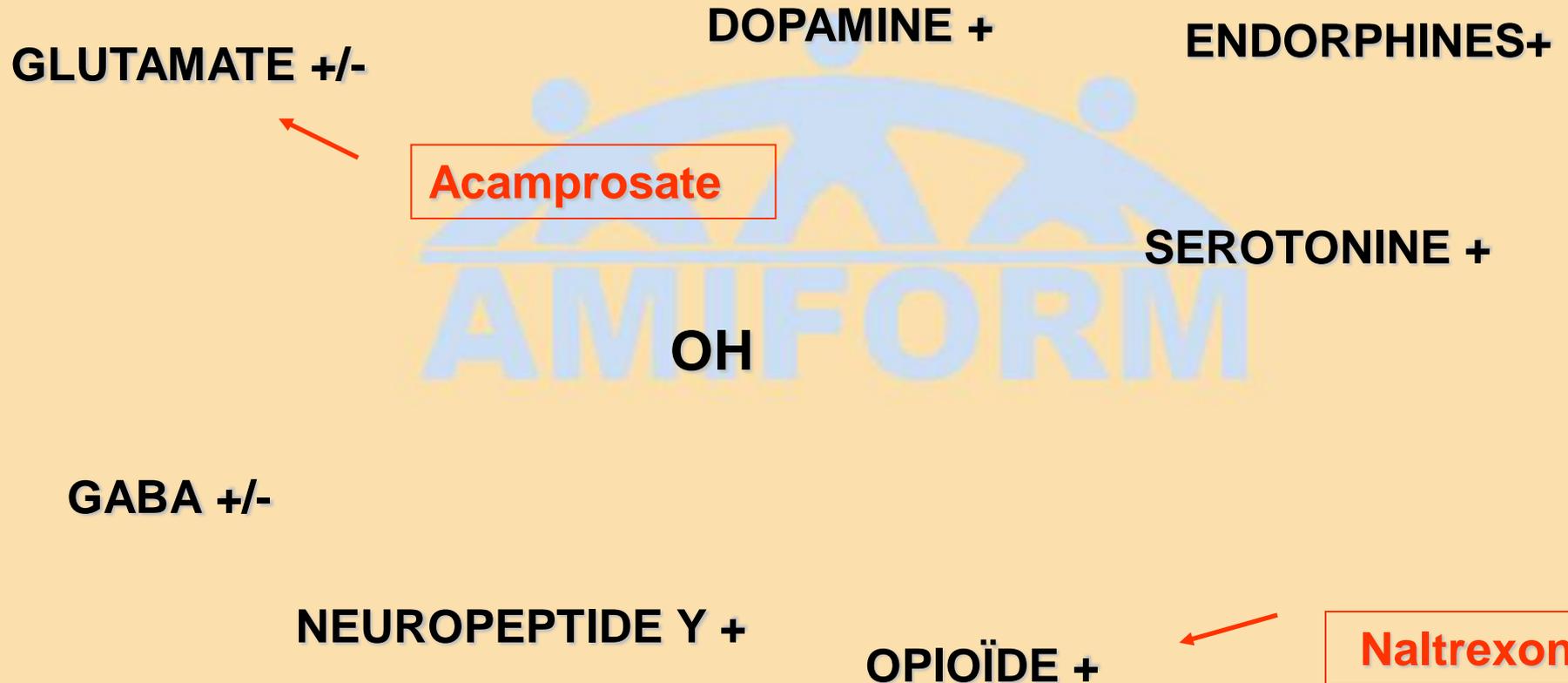
# NALTREXONE

- Antagoniste des opioïdes endogènes
- Diminue les effets récompensants de l'alcool « craving positif »



Stimulant ← OH → sédatif

Neurotransmetteurs impliqués dans l'alcoolodépendance



# NALTREXONE

- Méta analyse Cochrane 2005  
Srisurapanont et al. cochrane database  
syst rev 2005
  - 29 études Naltrexone vs placebo
  - Evaluation à 3 mois
  - Diminution significative du taux de rechute

# NALTREXONE

- Méta analyse Cochrane 2005
    - RR 0,64 (0,51-0,82)
    - Taux de réalcoolisation NS mais tout proche pour le RR 0,87 (0,76-1)
    - Pas de bénéfice sur la rechute à moyen terme
    - Bénéfice sur le délais de première réalcoolisation et le craving
- => un trt court par Naltrexone diminue le risque de rechute de 36 % et de réalcoolisation de 13 %
- => 7 patients à traiter pour éviter une rechute

# NALTREXONE

- Forme injectable, études préliminaires
- Critères de réponse ?
  - Troubles de l'humeur
  - Craving important
  - Trt 6 mois à 1 an ?
- Bonne tolérance : nausée, vertige, fatigue
- Posologie 50 mg/j Durée 3 mois

# ACAMPROSATE + NALTREXONE

- Kiefer et al. alcohol alcohol Revue en 2004

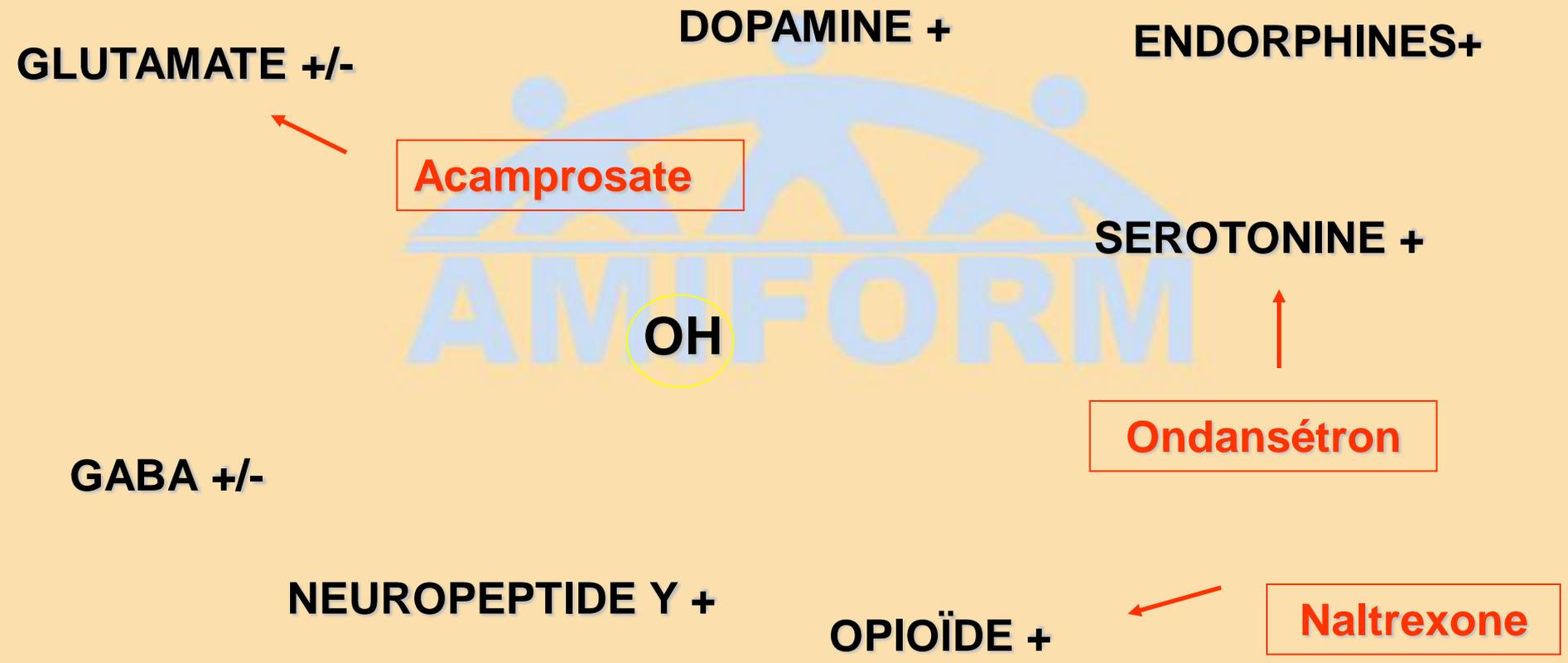
Efficacité des traitements combinés vs  
Acamprosate + placebo

# SÉROTONINERGIQUES (ZOPHREN®)

- Anxiété, dépression, comportements addictifs
- Peu d'études sur l'homme, (rat++) et discutables
- Johnson Jama 2000
- Amélioration sur les « jeunes » alcooliques

# Stimulant ← OH → sédatif

Neurotransmetteurs impliqués dans l'alcoolodépendance



# ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS CANNABINOIDES

- Rimonabant : résultats contrastés (33)  
CB1
- Animal +++++
- Acomplia®



# TOPIRAMATE

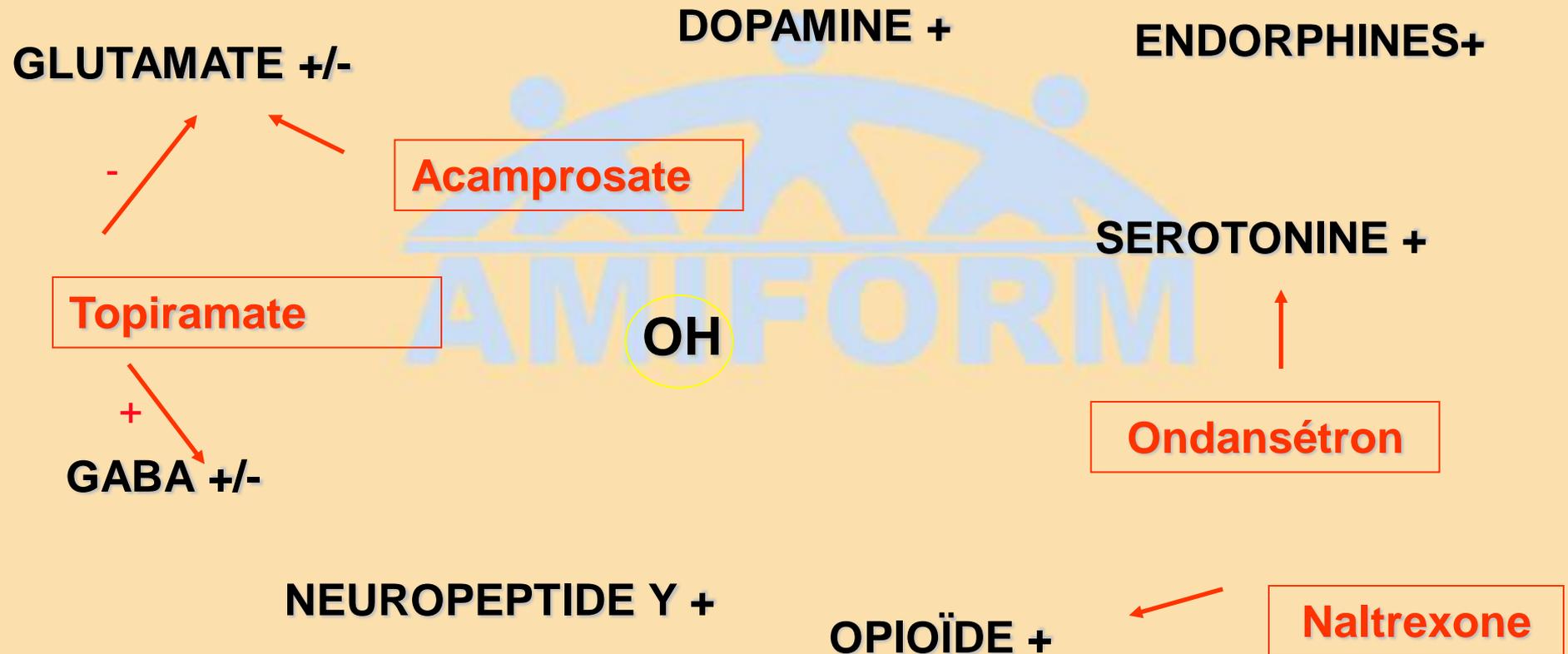
- Johnson Lancet 2003
  - 12 semaines, double aveugle randomisé
  - Vs placebo, 150 patients (300 mg/j)
  - Différence significative : nombre de jours de consommation, nombre de verre consommé par jour, le nombre de jours d'abstinence
  - Action significative sur le craving

# TOPIRAMATE

- Olmsted Ann Pharmacother 2008
- Revue de la littérature, Medline (1966-2008) et Cochrane 2008
- 3 études randomisée, 2 études
- Poso 300 mg/j
- Amélioration dans le craving, l'abstinence et la qualité de vie
- Effets II : anorexie, prurit, trouble de la mémoire et de la concentration, suicide (épilepsie)

# Stimulant ← OH → sédatif

Neurotransmetteurs impliqués dans l'alcoolodépendance

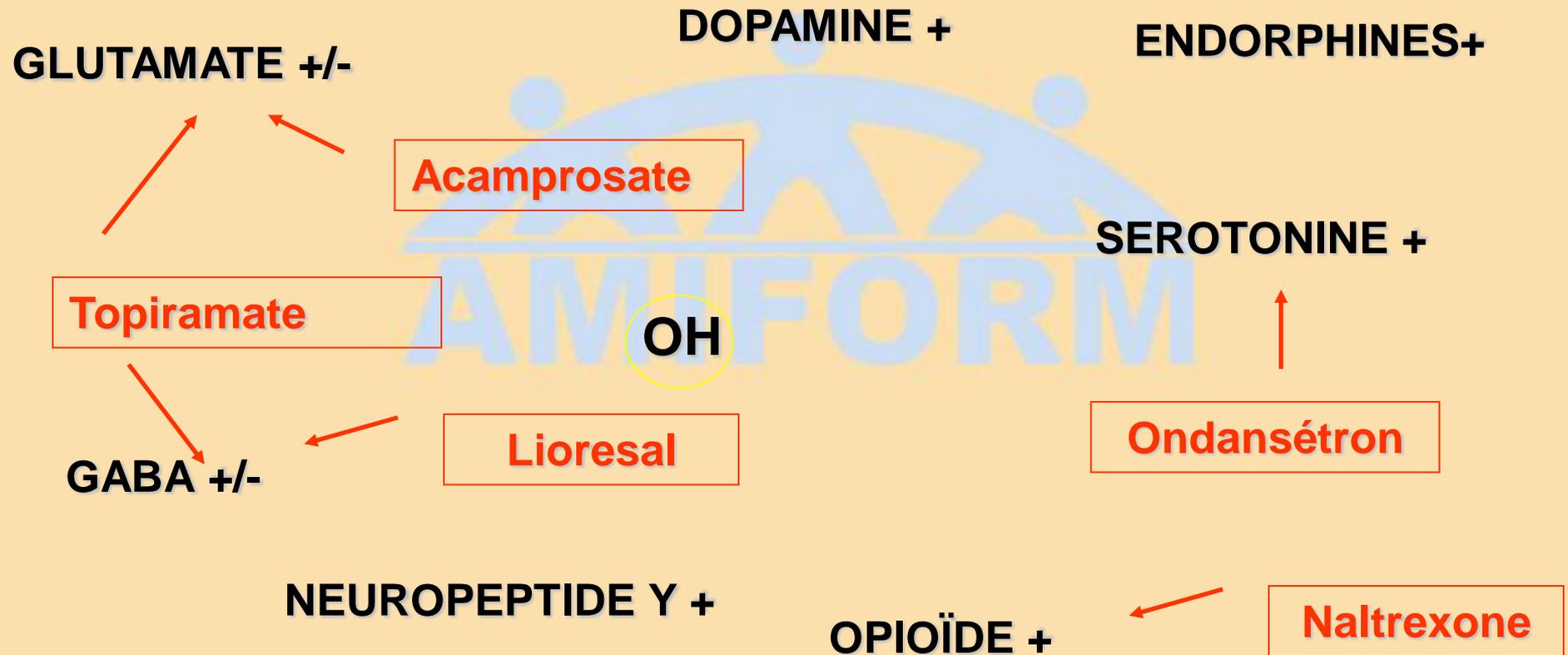


# LIORESAL

- Agoniste GABA
- Quelques études sur l'animal 2000
- Addolorato Alcohol Clin Exp Res 2000
  - 10 hommes, 4 semaines, ouverte
  - Posologie 15 à 30 mg/j
  - 7 abstinentes
  - Diminution du craving

# Stimulant ← OH → sédatif

Neurotransmetteurs impliqués dans l'alcoolodépendance



Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised, double-blind controlled study

Addolorato et al. Lancet december 2007

# INTRODUCTION

- Importance du sevrage dans le pronostic de la cirrhose alcoolique
- Difficulté de trouver des traitements efficaces et non hépatotoxiques (Naltrexone...)
- Peu d'études réalisées chez des patients cirrhotiques

# INTRODUCTION

- Baclofen (Lioresal®), agoniste des récepteurs B du système GABA
- Etudes préliminaires positives sur le craving et le maintien de l'abstinence
- Métabolisme hépatique faible (15%)
- Pas de toxicité hépatique décrite
- **But : montrer l'efficacité et l'innocuité du Baclofen dans les cirrhoses alcooliques**

# PATIENTS

- 2003-2006 : 84 patients cirrhotiques
- Alcoolodépendance DSM-IV
- Plus de 14 v/semaine pour les femmes et 21 pour les hommes
- Un membre de la famille responsable
- Polyaddiction (excepté le tabac) et pathologies psychiatriques = critères d'exclusion
- VHC et VHB inclus

# MÉTHODES

- Hospitalisation 4 j pour sevrage
- Début du Baclofen après arrêt des benzo.
- Randomisation /placebo
- 12 semaines de trt
- Visite toutes les semaines le premier mois puis tous les 15 j
- 5mgX3/j => 10mgX3/j

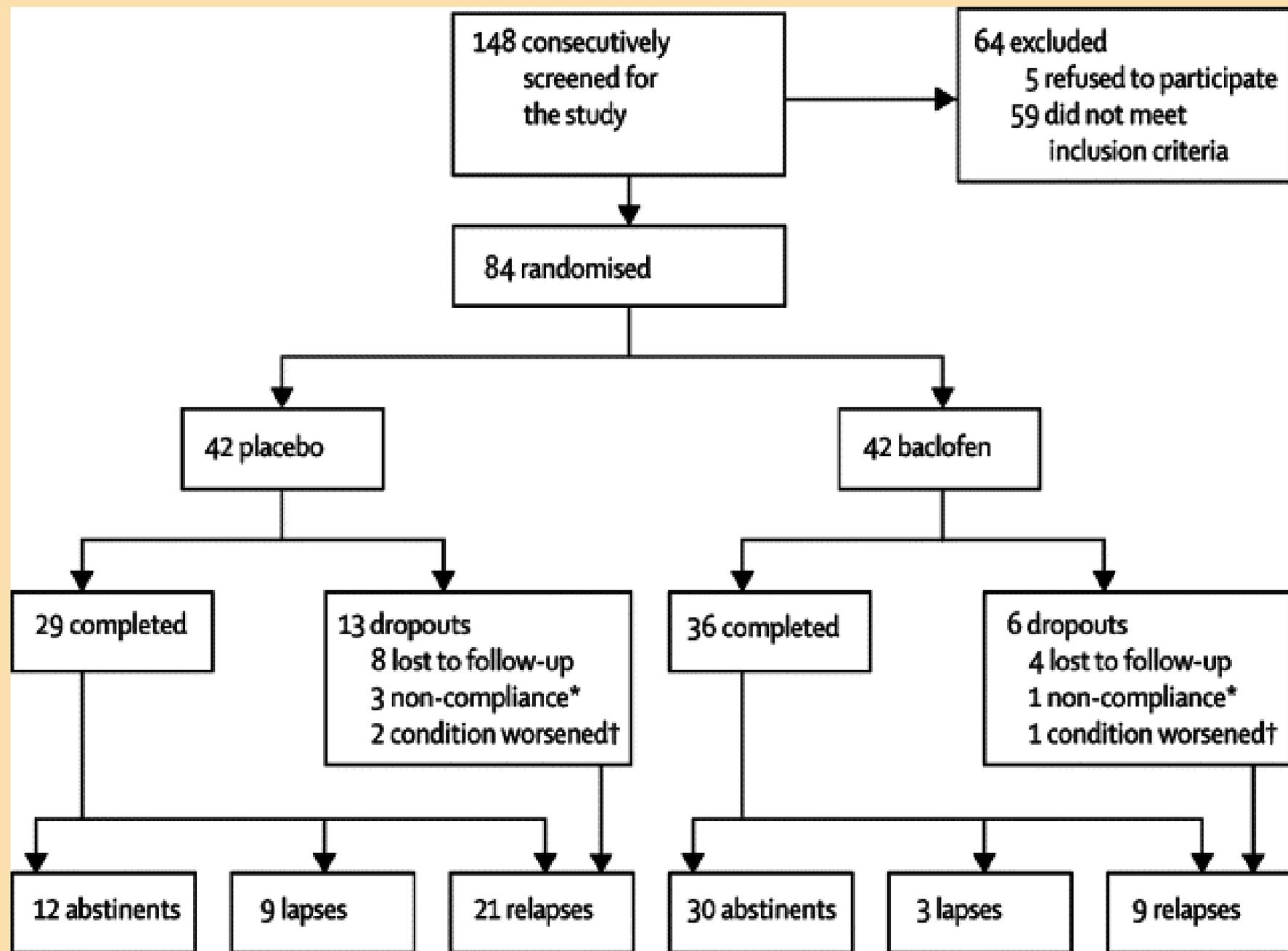
3 jours

# MÉTHODES

- Visite :
  - Consultation addictologie
  - Consommation
  - Observance
  - Effets secondaires
- Consultation psychologique à chaque visite
- Evaluation de l'abstinence : interrogatoire individuel et de la famille
- Dosage de l'alcoolémie et alcoolurie

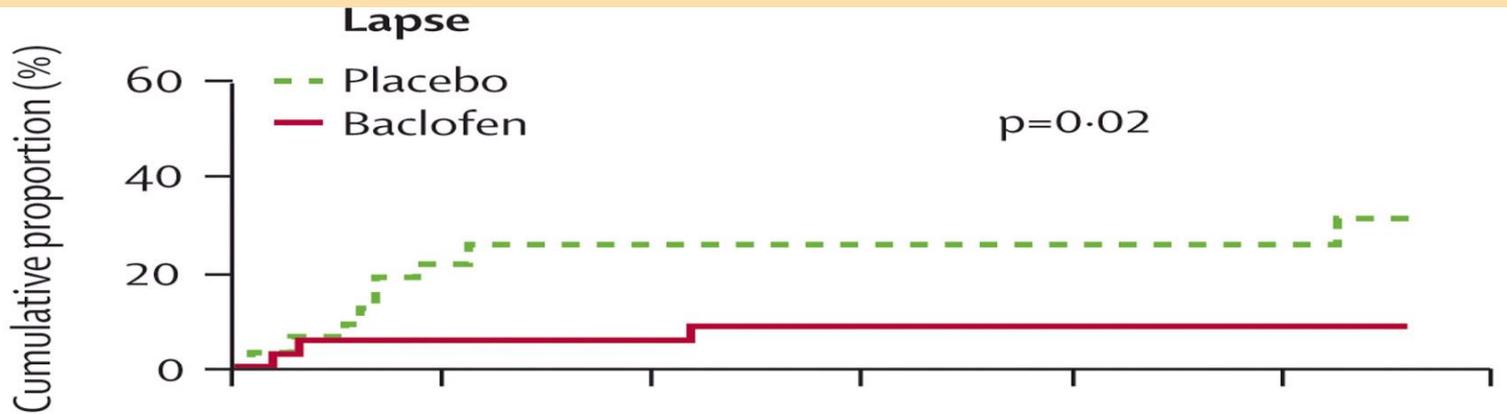
# MÉTHODES

- Rechute : plus de 4v/j ou 14v/s pendant au moins 4 semaines
- Mesure du craving (échelle OCDS, obsessive compulsive drinking scale)
- Biologie (asat, alat,  $\gamma$ -GT, bili., VGM, INR) et OCDS : T0, T4, T6, T8, T10 et T12



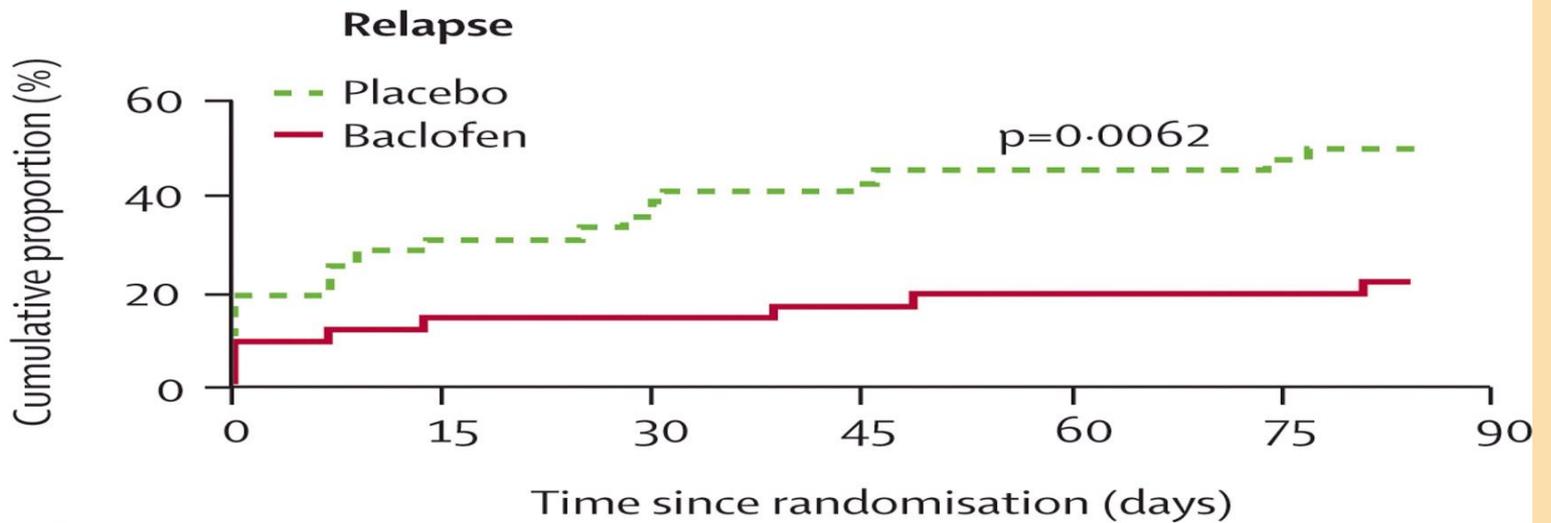
# RÉSULTATS

- Le nb de patients abstinentes était supérieur dans le groupe traité de manière significative 71% vs 29%
- Cette différence était retrouvée chez les Child B et C
- La durée cumulative d'abstinence était significativement supérieure dans le groupe traité



#### Number at risk

Placebo	42	22	18	16	15	14	12
Baclofen	42	34	34	32	31	31	30

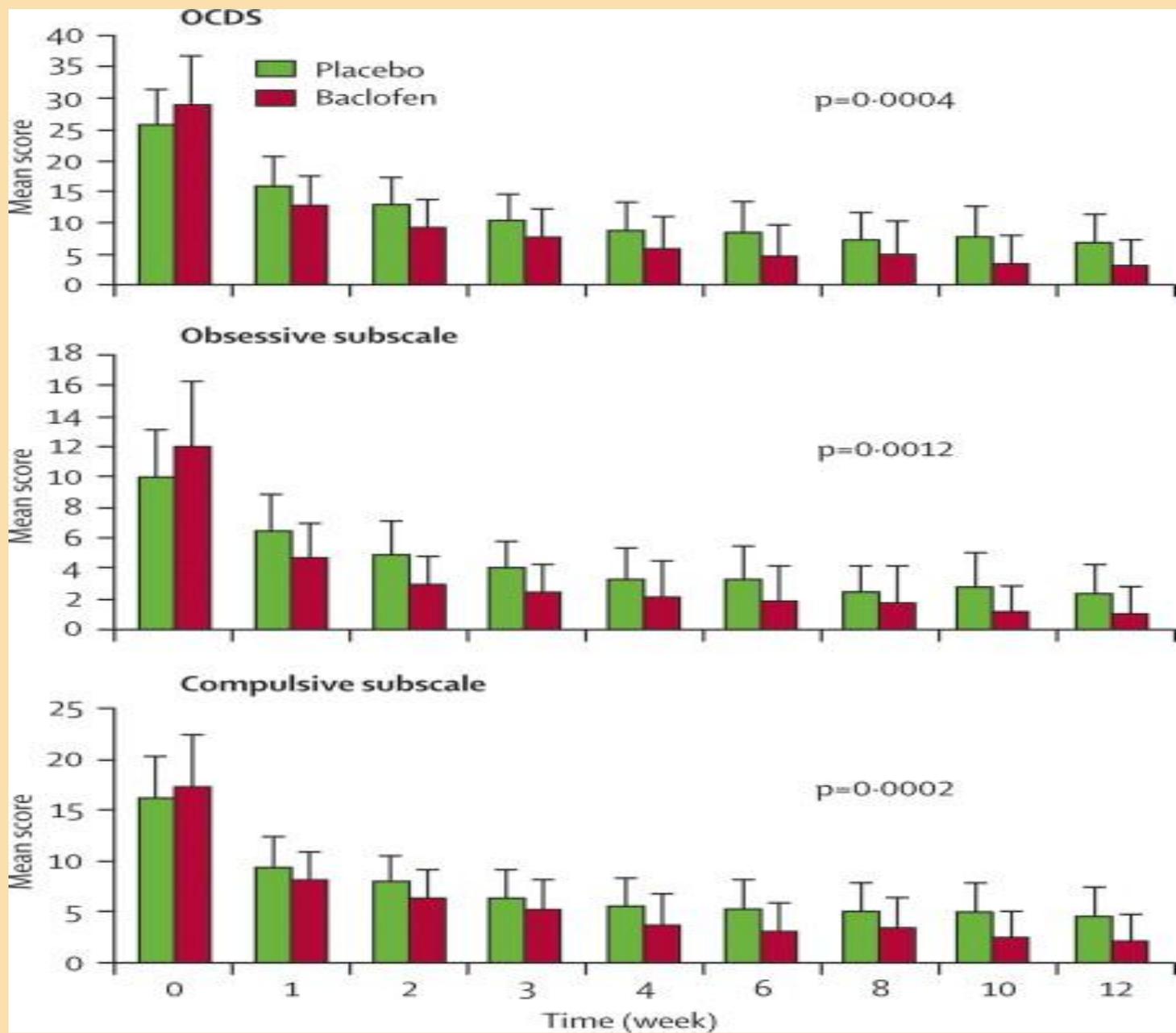


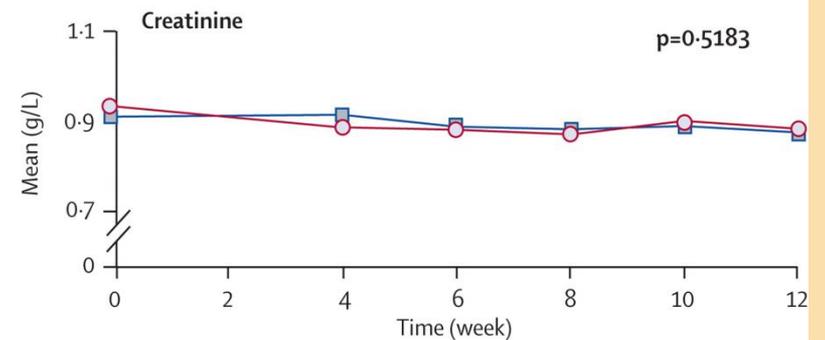
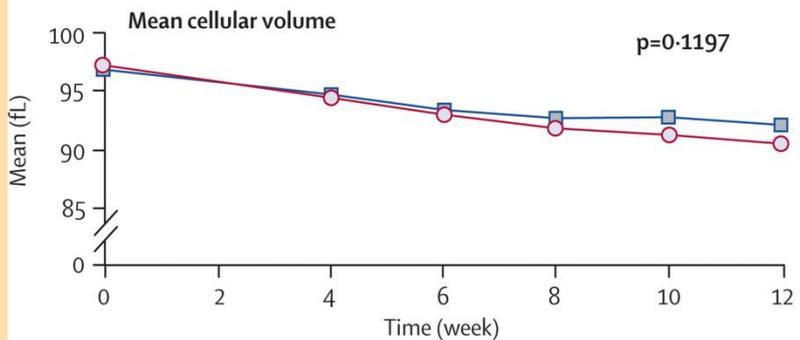
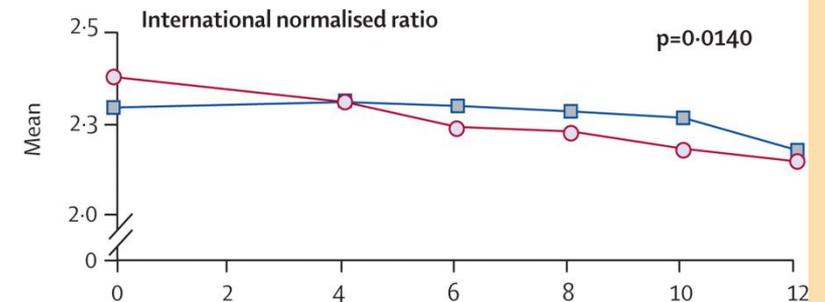
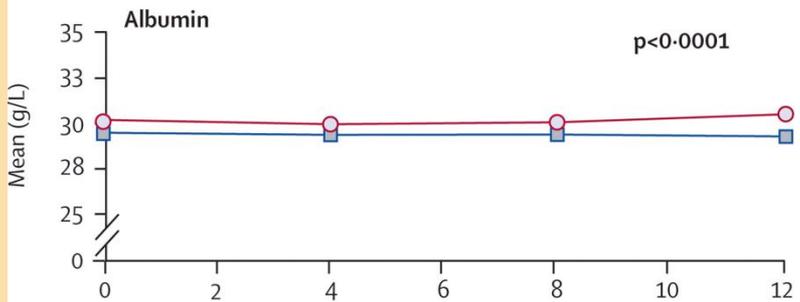
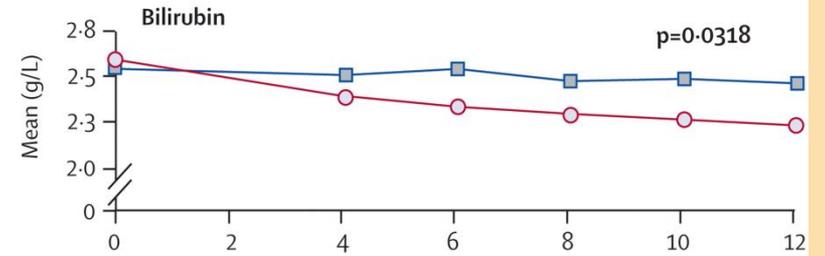
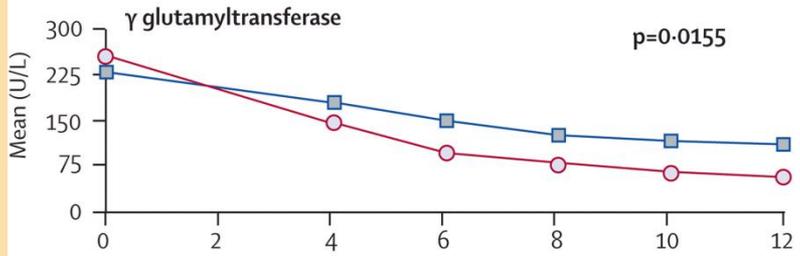
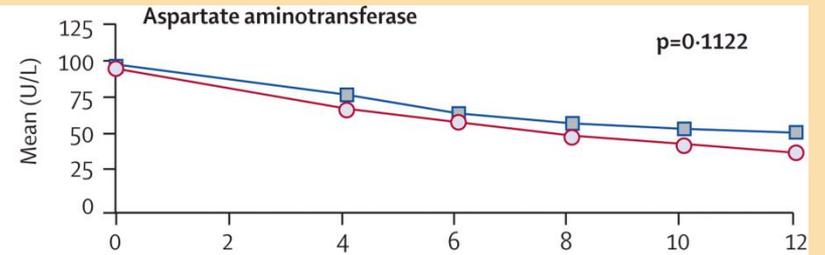
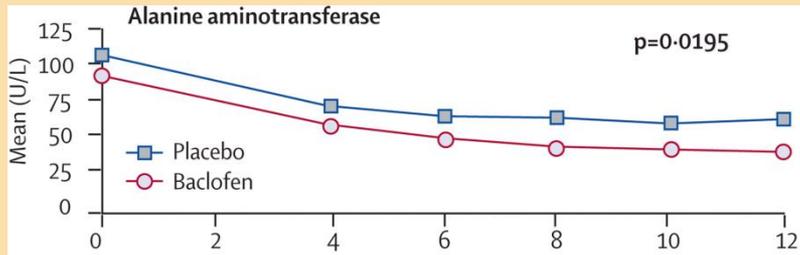
#### Number at risk

Placebo	42	29	26	24	23	22	21
Baclofen	42	36	36	35	34	34	33

# RÉSULTATS

- Baclofen efficace sur le craving et ses différents composants
- Amélioration significative des ALAT, de la BT, des g-GT, de l'INR et de l'albumine
- Bonne observance





# DISCUSSION

- Etude de bonne qualité
- Résultats séduisants
- Intérêt de faire des études sur des patients greffés
- Amélioration du bilan hépatique probablement en rapport avec le sevrage alcoolique et l'absence de toxicité du Baclofen

# DISCUSSION

- Nécessité d'études plus longues
- Nécessité d'études sur des patients polyaddictifs
- Nécessité d'études sur des patients avec troubles psychiatriques
- Description d'encéphalopathies sous récepteurs A-GABA mais Baclofen , B-GABA

# DISCUSSION

- Evaluation de la consommation alcoolique difficile
- Rôle principal sur le craving



# LIORESAL

- Evans Alcohol Clin Exp Res 2009
  - Evaluation de la tolérance à forte dose
  - 18 patients, 28V/semaine sans critère de dépendance
  - Posologie de 80 mg/j
  - Peu d'effets secondaires

# LES ACTEURS DE L'ACCOMPAGNEMENT ?

- Soutien psychologique
- Psychanalyse
- Thérapies cognitives et comportementales
- Groupes de paroles
- Mouvements d'entraide
- Thérapie conjugale et familiale
- Intervention en milieu carcéral