

Traitement pharmacologique du trouble de l'usage d'alcool

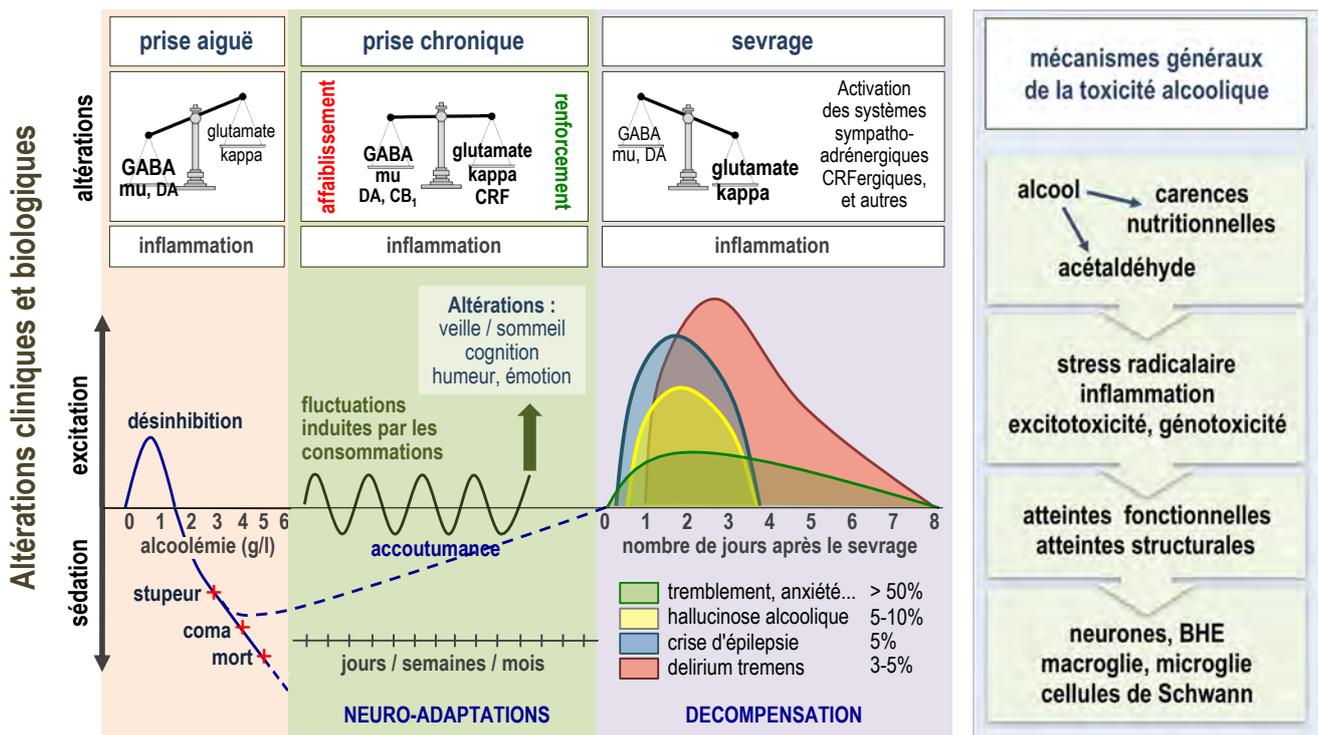


Pr Maurice Dematteis
Addictologie & Pharmacologie



DESC d'Addictologie
Paris, 15 mai 2019

Alcool : différents temps, différentes altérations



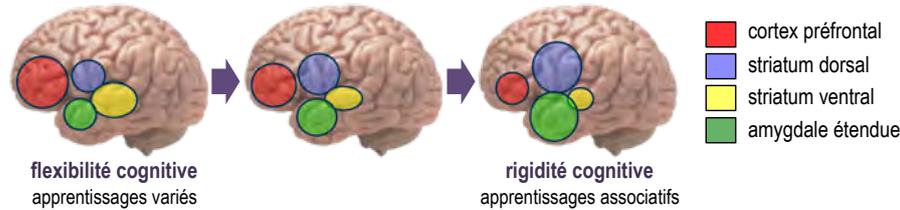
usage aigu	usage chronique	sevrage
neuroinflammation	neuroinflammation	neuroinflammation

DEPENDANCE PHYSIOLOGIQUE
(ou PHYSIQUE ou PHARMACOLOGIQUE)
courte : 8-10 jours

≈ 50%
<10% grave



BENZODIAZÉPINE
prévention et/ou
ttt du sevrage



DEPENDANCE PSYCHIQUE
longue : mois, années
vulnérabilités : pré, post
5-15%
contrôle, craving
compulsions

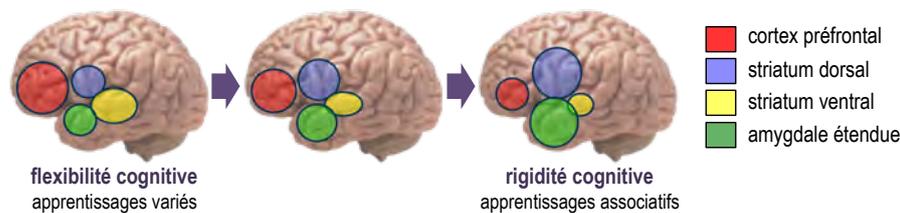


médicaments
**ADDICTOLYTIQUES
ANTI-CRAVING**

Dematteis
et Pennel.
Presse Med
2018

usage aigu	usage chronique	sevrage
neuroinflammation	neuroinflammation	neuroinflammation

DEPENDANCE PHYSIOLOGIQUE
(ou PHYSIQUE ou PHARMACOLOGIQUE)
courte : 8-10 jours

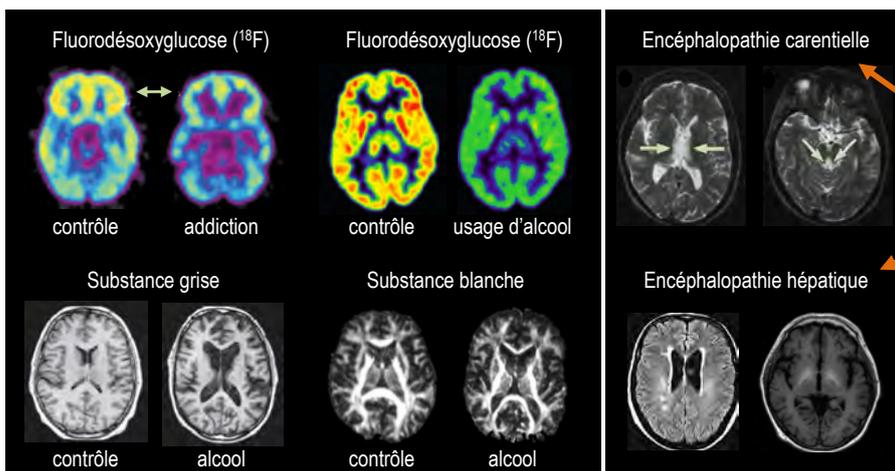


DEPENDANCE PSYCHIQUE
longue : mois, années
vulnérabilités : pré, post

**AUTRES
MÉDICAMENTS**

Vitamines B

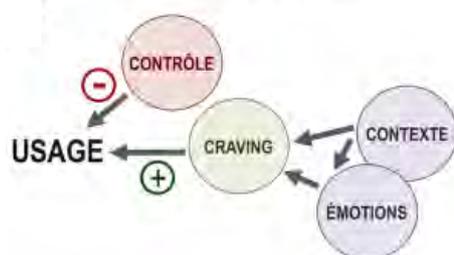
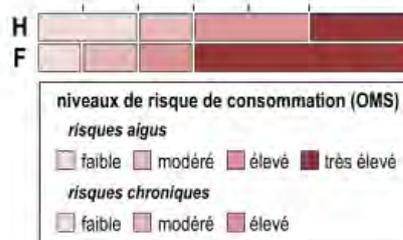
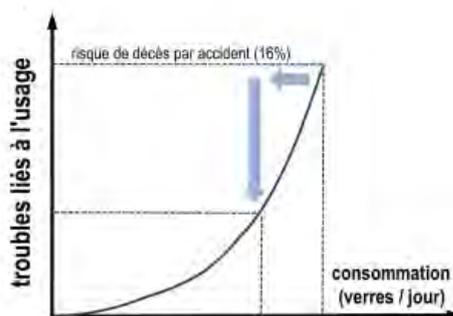
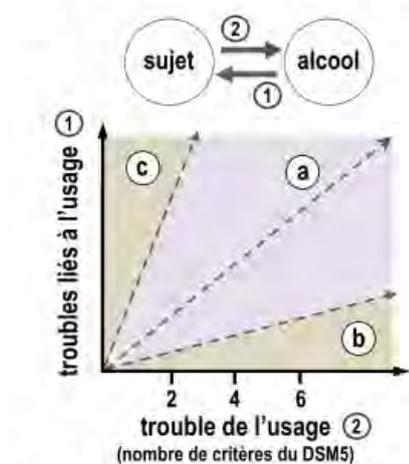
Lactulose
Rifaximine



Dematteis
et Pennel.
Presse Med
2018

troubles liés à l'usage : quantitatif

troubles de l'usage : qualitatif (critères DSM5)



- troubles liés à l'usage : conséquences liées à l'usage d'alcool (alcoolopathies)
- trouble de l'usage : conduite addictive
- alcoolodépendance : trouble de l'usage modéré à sévère

Dematteis, Pennel, Brousse. Rev Prat sous presse

Traitement : objectifs et stratégies

- 60-200 pathologies somatiques et psychiques
- de manière directe (50%) ou indirecte
- ivresses ou dépendance non systématiques
- **relation dose-effet** lors d'une consommation aiguë ou chronique
- déterminées par
 - **volume** total d'alcool consommé
 - **mode de consommation (rapidité...)**
- **pas de consommation sans risque**
- mortalité > à partir de 13 g/j d'alcool

=> toute réduction ou arrêt de la consommation d'alcool permet de réduire ou de supprimer ces complications

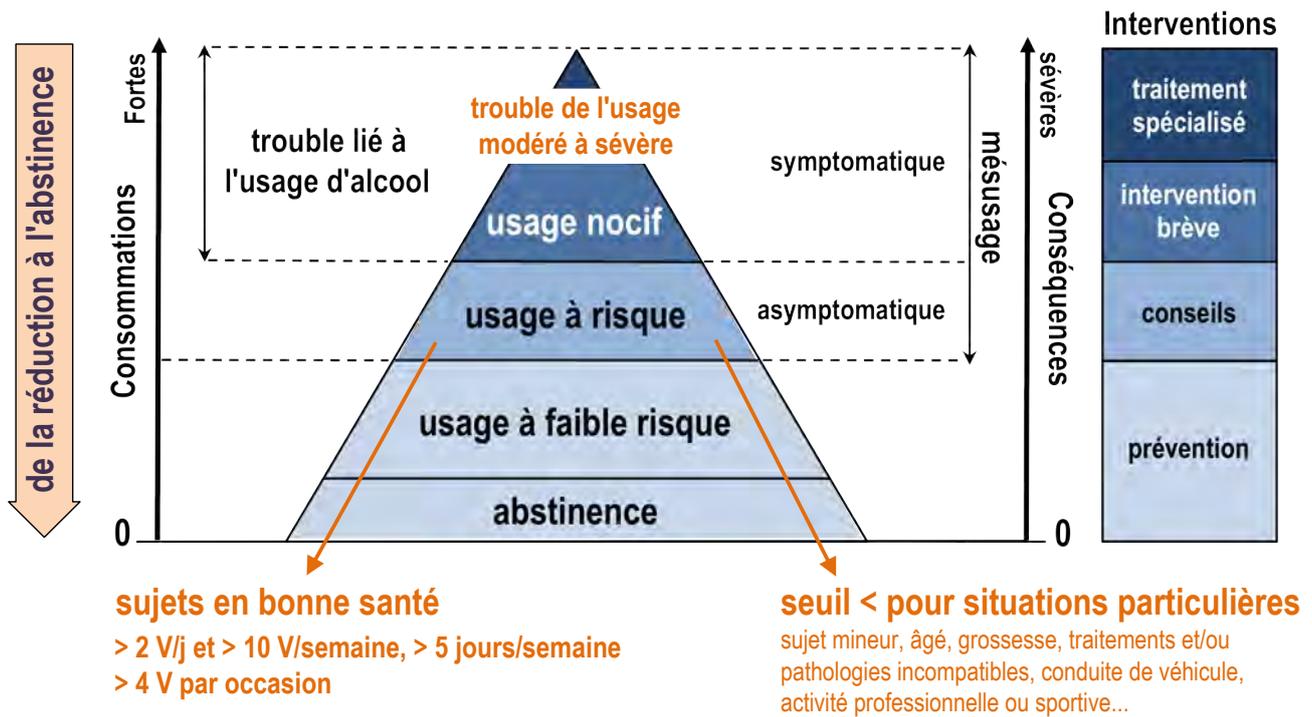
=> repérage des consommations à risque et à problème

=> devrait concerner au moins certaines populations

- adolescents, adultes jeunes, femmes enceintes
- sujets avec signes cliniques ou biologiques évocateurs de complications liées à l'alcool



Alcool : quantités, conséquences et soins



adapté de Dematteis et Pennel, 2015

Traitement : objectifs et stratégies

WHO - Risk levels of alcohol consumption

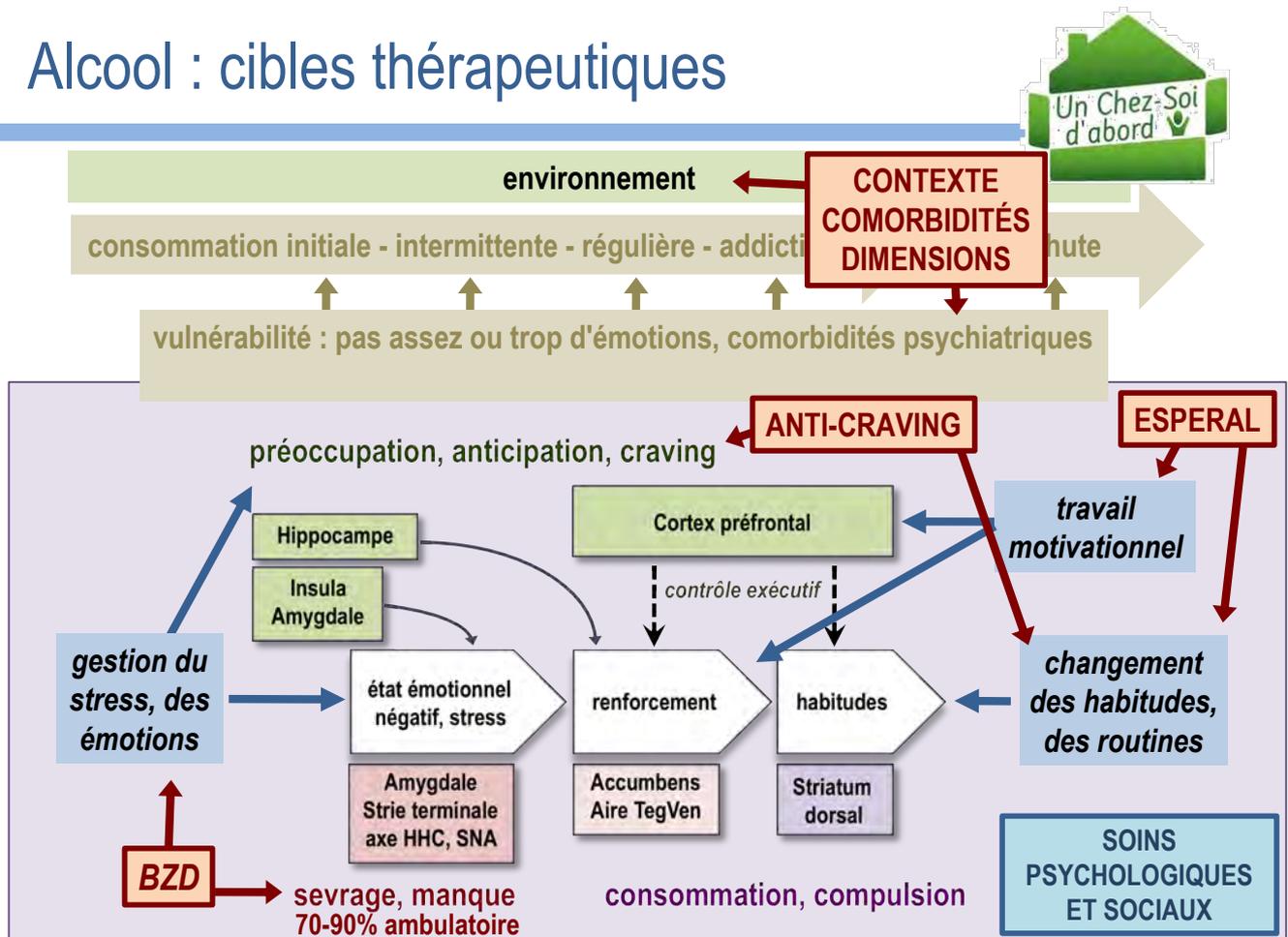
Risk levels	Total consumption (g/day)	
	Men	Women
Low risk	1 to 40	1 to 20
Medium risk	>40 to 60	>20 to 40
High risk	>60 to 100	>40 to 60
Very high risk	>100	>60

Two purple arrows on the left point upwards, indicating increasing risk levels. The "High risk" row is circled in purple.

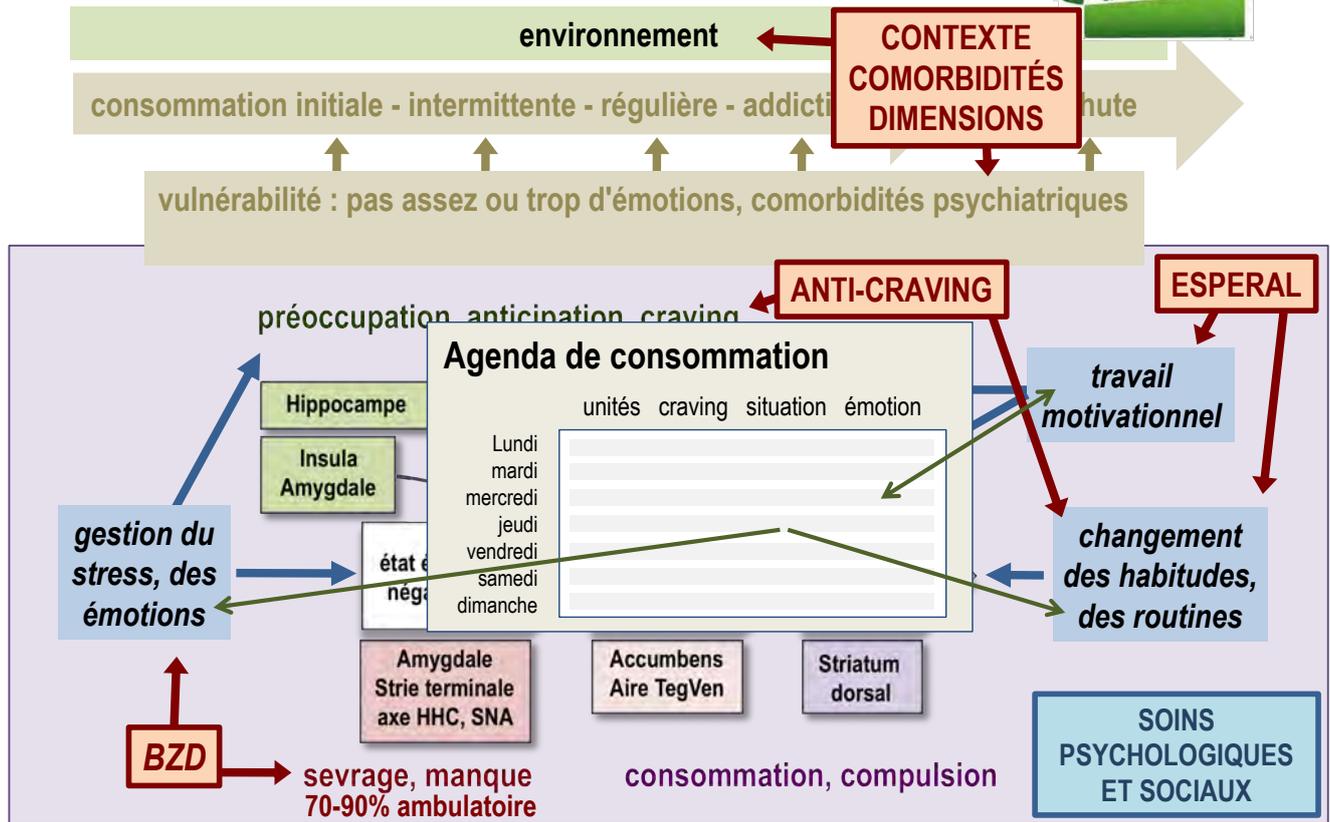
Une habitude dont on perd le contrôle



Alcool : cibles thérapeutiques



Alcool : cibles thérapeutiques



Vivre sous cloche ou réapprendre les limites ?



Une prise en charge holistique intégrative



...avec des objectifs fonctionnels

Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement

Recommandation de bonne pratique

Promoteur

Société Française d'Alcoologie – SFA



Société Française
d'Alcoologie
Reconnue d'utilité publique
(décret du 29 octobre 1998)

Association Nationale de Prévention
en Alcoologie et Addictologie



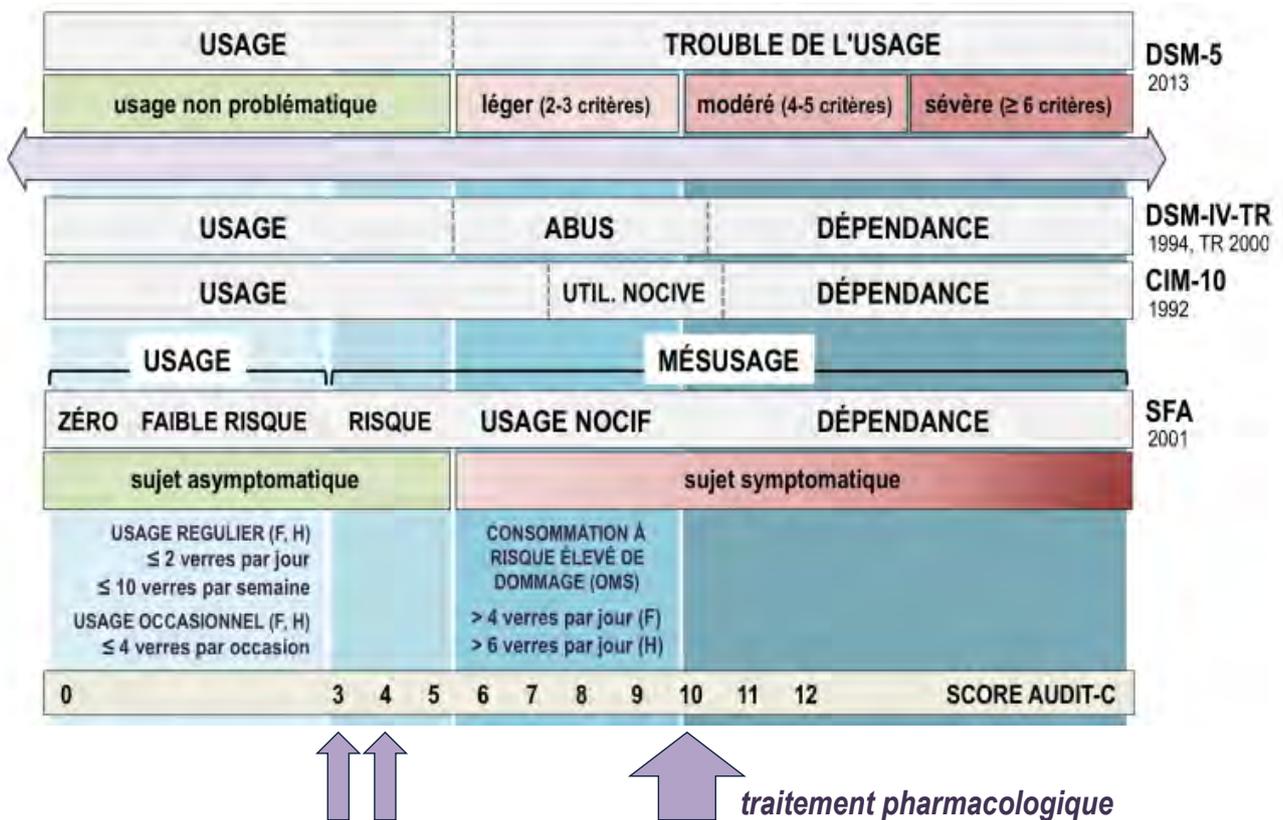
Co-promoteurs

European Federation
of Addiction Societies



Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitement. Alcoologie et Addictologie, 2015.

Rolland et al. Pharmacotherapy for alcohol-dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. CNS Neuroscience & Therapeutics 2016,22:25-37.



Dematteis, Pennel, Brousse. Rev Prat sous presse

Modalités de prise en charge : évaluer

J'évalue périodiquement la consommation d'alcool (AUDIT-C)

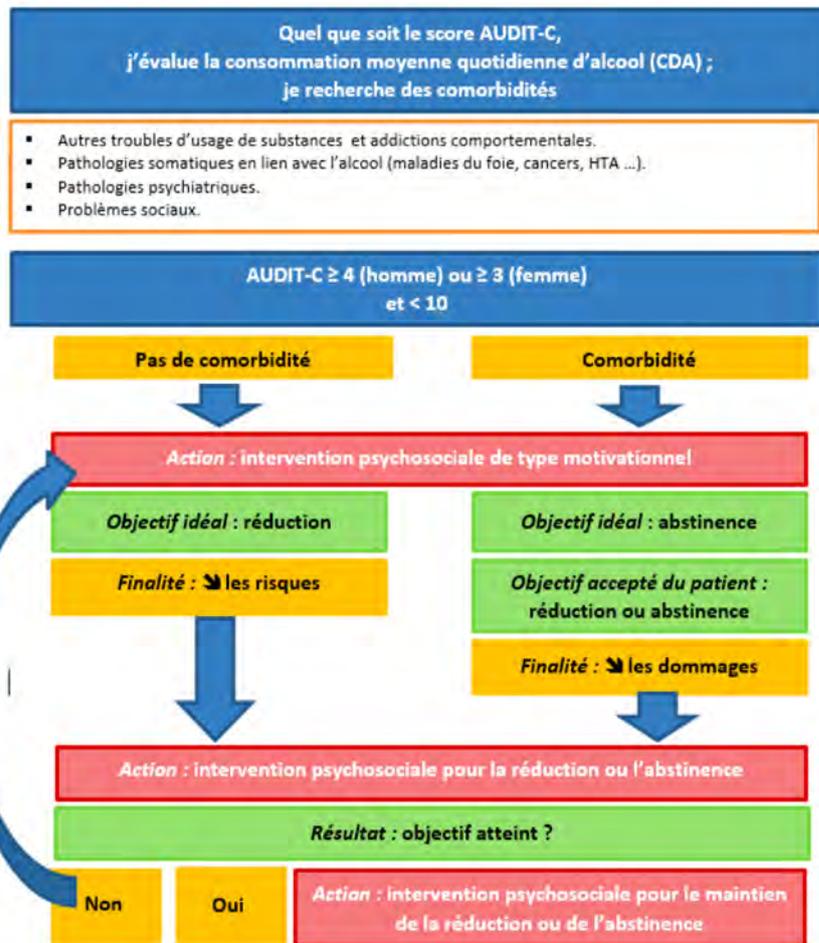
Sur l'année écoulée (nombre de points attribués entre parenthèses) :

- Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ?
 - Jamais (= 0) 1 fois par mois (= 1) 2 à 4 fois par mois (= 2)
 - 2 à 3 fois par semaine (= 3) 4 fois ou plus par semaine (= 4)
- Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?
 - 1 ou 2 (= 0) 3 ou 4 (= 1) 5 ou 6 (= 2) 7 à 9 (= 3) 10 ou plus (= 4)
- Au cours d'une même occasion combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus ?
 - Jamais (= 0) Moins de 1 fois par mois (= 1) 1 fois par mois (= 2)
 - 1 fois par semaine (= 3) Chaque jour ou presque (= 4)

→ Mésusage probable : score ≥ 4 chez l'homme et ≥ 3 chez la femme.

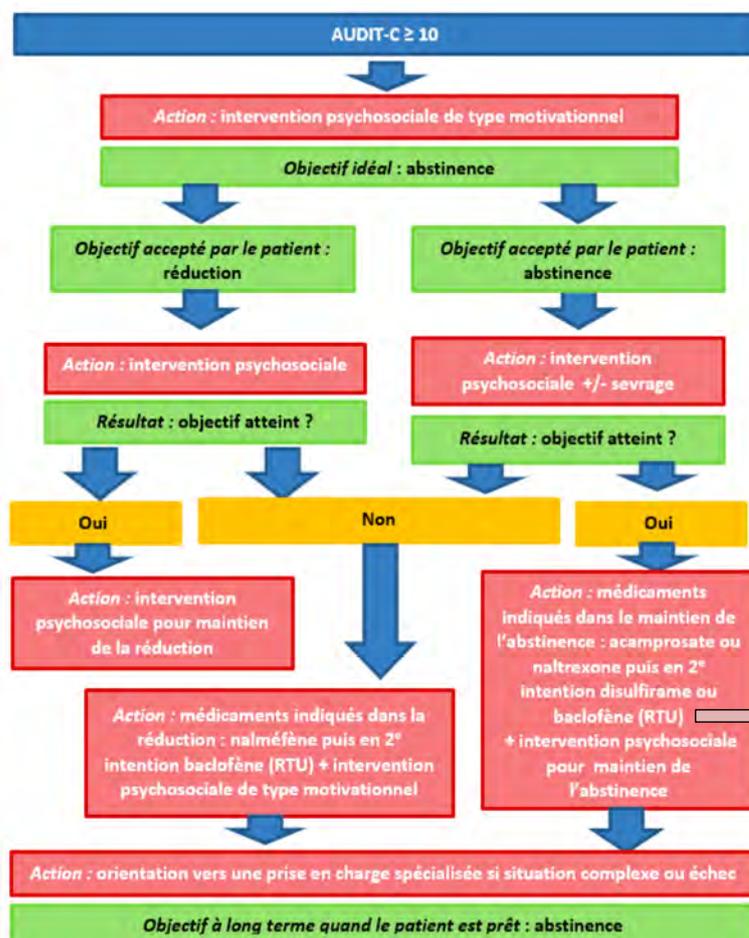
→ Dépendance probable : score ≥ 10 quel que soit le sexe.

Recommandations de Bonne Pratique



SFA. Alcoologie et Addictologie, 2015.

Recommandations de Bonne Pratique



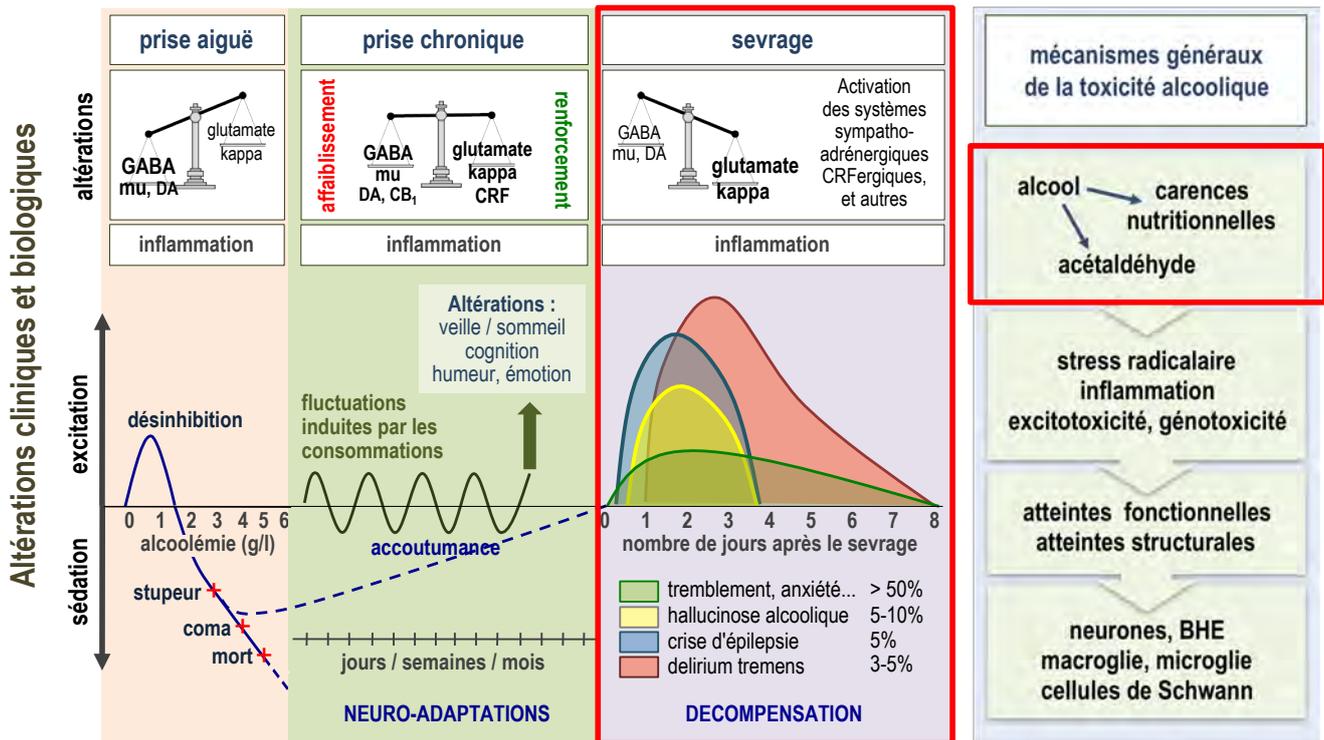
23 oct 2018
AMM
maxi 80 mg/j
si échec des traitements
Baclocur®
10-20-40 mg
réduction de
consommation
répartition selon
le craving



RTU 1, 2, 3

SFA. Alcoologie et Addictologie, 2015.

Alcool : différents temps, différentes altérations



Dematteis et al, Traité d'Addictologie 2016

Signes de sevrage : repérer, prévenir, traiter

Je sais identifier, prévenir et traiter un syndrome de sevrage d'alcool

Des signes qui m'alertent	J'accompagne le sevrage
<ul style="list-style-type: none"> Anxiété Tremblement Sudation Agitation Accélération du pouls Augmentation de la pression artérielle Accélération de la fréquence respiratoire Crises convulsives Hallucinations Delirium tremens <p>Je surveille 2 fois/jr</p> <p>Urgence médicale !</p>	<p>Le plus souvent :</p> <ul style="list-style-type: none"> les sevrages antérieurs n'ont pas montré de signes de manque ; le patient est vu au début du sevrage et ne présente pas de syndrome de sevrage <p>→ Simple surveillance sans médicament.</p> <p>Si syndrome de sevrage :</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzodiazépines en 1ère intention, selon l'intensité du syndrome de sevrage ; +/- Hydratation et vitamines B1 et B6.

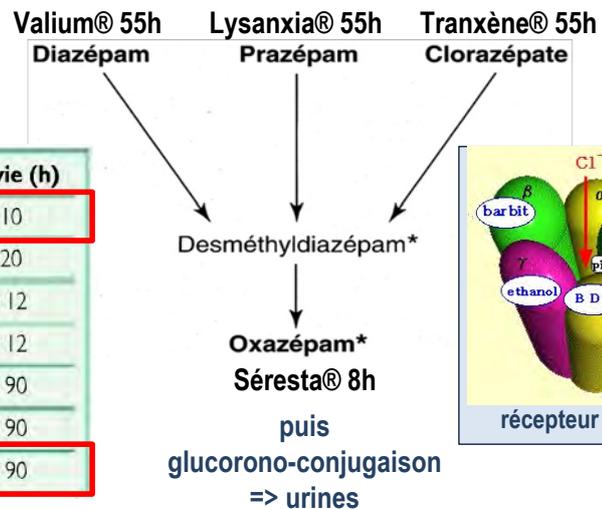
Je connais les indications d'un sevrage résidentiel

- Delirium ou crises comitiales au moment de l'évaluation ou dans les antécédents ;
- Consommation associée de substances psychoactives à doses élevées, notamment prises quotidiennes, anciennes et à fortes doses de benzodiazépines ;
- Importance du syndrome de sevrage, échec de sevrages ambulatoires itératifs ;
- Comorbidités sévères ou instables ;
- Demande pressante de l'entourage, faible soutien social, situation sociale précaire ;
- Grossesse, âge supérieur à 60 ans ;

Sevrage : traitement par benzodiazépines

Stratégie de substitution sur le récepteur GABA-A pour compenser la suppression de l'alcool

DCI	Équivalence (mg)	Demi-vie (h)
Oxazépam	25	8 à 10
Bromazépam	6	8 à 20
Lorazépam	1	10 à 12
Alprazolam	0,5	10 à 12
Prazépam	20	30 à 90
Clorazépate	20	30 à 90
Diazépam	10	30 à 90



Exemple de protocole

J1 et J2	6cp Diazépam Valium® 10mg Nb de cp / 24h	8h	12h	18h	22h	0h	4h
J3 et J4	5cp	8h	12h	16h	20h	0h	
J5 et J6	4cp	8h	12h	16h	20h		
J7 et J8	3cp	8h	14h	20h			
J9 et J10	2cp	8h	20h				
J11 et J12	1cp	20h					

DT : Score de Cushman (7 items, 0-3, 6x/j)

	0	1	2	3
Pouls	< 80	81-100	101-120	> 120
PA systolique	< 135	136-145	146-155	> 155
Fréquence respiratoire	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblements	0	De la main en extension	Tout le MS	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée/contrôlable	Généralisée/incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Gêne par bruit ou lumière, prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Score Intensité	0-7* Minime	8-14 Moyen	15-21 Sévère
-----------------	-------------	------------	--------------

adaptation du traitement (benzodiazépine) pour compenser le sevrage GABAergique

H0 : interrogatoire et examen clinique		Évaluation 6 heures après l'arrivée	
Score de sevrage < 8* (si pas de CCG et/ou DT)	"Traitement de base" Score/6 h	Score < 8* Score 8* Score 15	Base Base + Charge Réa
Antécédents de CCG et/ou DT	"Traitement de base" "Traitement d'entretien" Score/4 h	Score < 8* Score 8* Score 15	Base + Entretien Base + Charge Réa
Score de sevrage 8*	"Traitement de base" "Traitement de charge" Score/6 h	Score < 8* Score 8* Score 15	Base + Entretien Base + Entretien + Corticoïdes Réa
Score de sevrage 15	Réanimation		

* Une valeur de 6 est retenue chez les patients sous alpha- ou bêtabloquants.

Vitaminothérapie

ABSENCE DE MALNUTRITION

- voie orale, 500 mg/j (en 2 prises) x 5 jours, puis 250 mg/j x 2 semaines

SIGNES DE MALNUTRITION, CONSOMMATION OH IMPORTANTE, RETENTISSEMENTS SUR LA SANTE (cognition, foie)

- voie IVL ou IM, 500 mg/j (en 2 fois dans NaCl 50 cc, sur 30 min) x 5 jours
 - puis relais per os 500 mg/j (en 2 prises) jusqu'à reprise d'une alimentation équilibrée
- si nécessité d'une perfusion de glucose, B1 parentérale préalable 500 mg dans 100 cc de NaCl sur 30 min +++

ENCEPHALOPATHIE DE GAYET-WERNICKE

- voie IVL ou IM, 1 g/jour (en 2 fois dans 100 cc de NaCl sur 30 min) x 5 jours
 - puis relais per os

AUTRES VITAMINES (si patient dénutri)

- vitamines PP (B3) : 500-1000 mg/j
 - vitamines B6 : 100 mg/j pdt 1 mois maxi ; ± autres vitamines B (dont B3)
 - magnésium si hypokaliémie, Gayet-Wernicke réfractaire au traitement par B1

SFA. Alcoologie et Addictologie, 2015.

Traitements médicamenteux

Je sais prescrire en première intention	
<ul style="list-style-type: none"> Vitamine B1, 500 mg par jour durant 1 à 3 semaines, selon l'intensité du mésusage. 	
Pour un sevrage ambulatoire	Pour un objectif de réduction
<p>Cibler la plus petite dose efficace de benzodiazépines, sur la plus courte durée. <i>A titre d'exemple</i></p> <p>Valium 10 (diazépam) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-1-2 les 1^{er} et 2^{ème} jours d'arrêt de l'alcool 1-1-1 le 3^{ème} jour 1-0-1 le 4^{ème} jour 0-0-1 le 5^{ème} jour. -1 boîte- <p>Rester à la maison les 2 premiers jours. Pas de conduite de véhicule durant le traitement. Revoir rapidement pour adapter la posologie selon les symptômes de sevrage ou la sédation.</p>	<p>Selincro (nalméfène) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 cp tous les jours où vous pensez être exposé au risque de boire. A prendre idéalement 2 heures avant le moment du risque de boire, ou dès le matin. <p>-QSP 28 jours (2 boîtes)- Revoir dans 1 semaine, puis 15 jours, puis 1 fois/mois minimum, au moins 6 mois. <i>Prescription après un essai de réduction infructueux de 15 jours, sans médicament.</i></p>
Pour un maintien de l'abstinence	
<p>Revia (naltrexone) : 1 cp le matin. -1 boîte de 28 cps, renouvelable- Dans tous les cas, revoir le patient au moins 1 fois/mois. Traitement pour 3 mois.</p>	<p>Aotal (acamprosate) : 2 cps matin/midi/soir. -1 boîte de 180 cps, renouvelable- Dans tous les cas, revoir le patient au moins 1 fois/mois. Traitement pour 1 an.</p>
<p><i>Respecter les recommandations de l'AMM, notamment les contre-indications, comme par exemple les opiacés (analgésiques ou substitution) avec la naltrexone et le nalméfène et surveiller la survenue de signes de sevrage ou d'effets secondaires, afin de les contrôler.</i></p>	

Baclofène
 (RTU-3, 2017)
 (AMM 2018)

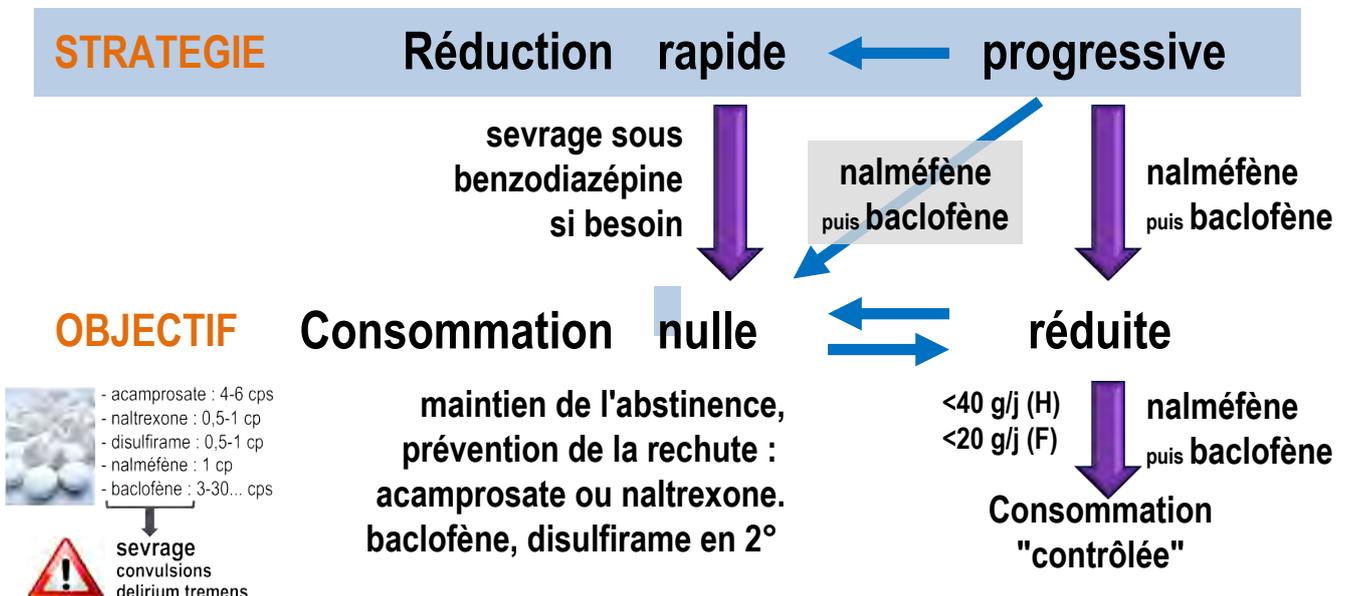
Baclofène
 (RTU-3, 2017)
 (AMM 2018)

SFA. Alcoologie et Addictologie, 2015.

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance physique prévention et traitement du syndrome de sevrage	benzodiazépines (diazépam, oxazépam, etc...)	agoniste GABA-A	compense le sevrage alcool et anti-craving	prévention et traitement du sevrage alcool	10 jours	diazépam : 10 mg toutes les 1 à 6h selon clinique, à dose dégressive
	curéthyl	éthanol, solution injectable en IVL	compense le sevrage alcool	traitement d'appoint du sevrage alcool	non recommandé	
	sulfate de magnésium "Cismagite"	antagoniste NMDA	compense le sevrage alcool et le déficit en magnésium	pas d'indication AMM	Cochrane 2013 non recommandé sans hypokaliémie	
Complications carencielles	vitamine B1 (thiamine)	cofacteur du métabolisme glucidique	corrige la carence en vitamine B1	prévention et traitement de l'encéphalopathie de Gayet- Wernicke	≥ 5 jours, jusqu'à reprise d'une alimentation équilibrée	500 à 1000 mg puis 250 mg
	vitamine B3 (PP ou nicotinamide)	cofacteur du métabolisme des glucides, lipides et protéines	corrige la carence en vitamine B3	prévention et traitement de la pellagre	jusqu'à reprise d'une alimentation équilibrée	500 à 1000 mg
	vitamine B6 (pyridoxine)	cofacteur du métabolisme des acides aminés	corrige la carence en vitamine B6	prévention et traitement des carences en B6	≤ 1 mois	100 mg

Traitements médicamenteux

De la consommation incontrôlée à l'abstinence : ce que nous avons appris des autres addictions => différents objectifs et différentes stratégies de manière personnalisée et évolutive



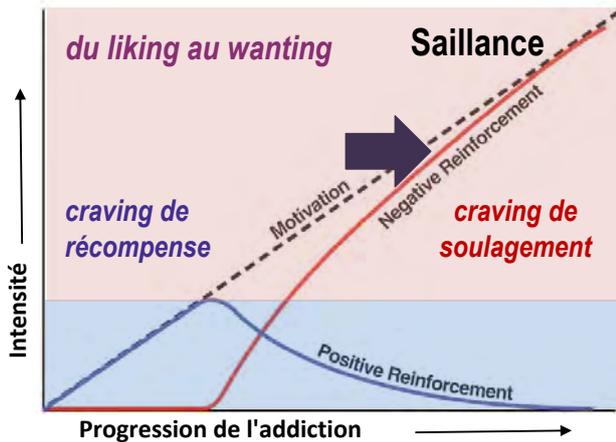
Cibles thérapeutiques : le craving

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES
Issue: *Addiction Reviews* 2011

The clinical significance of drug craving

Stephen T. Tiffany and Jennifer M. Wray

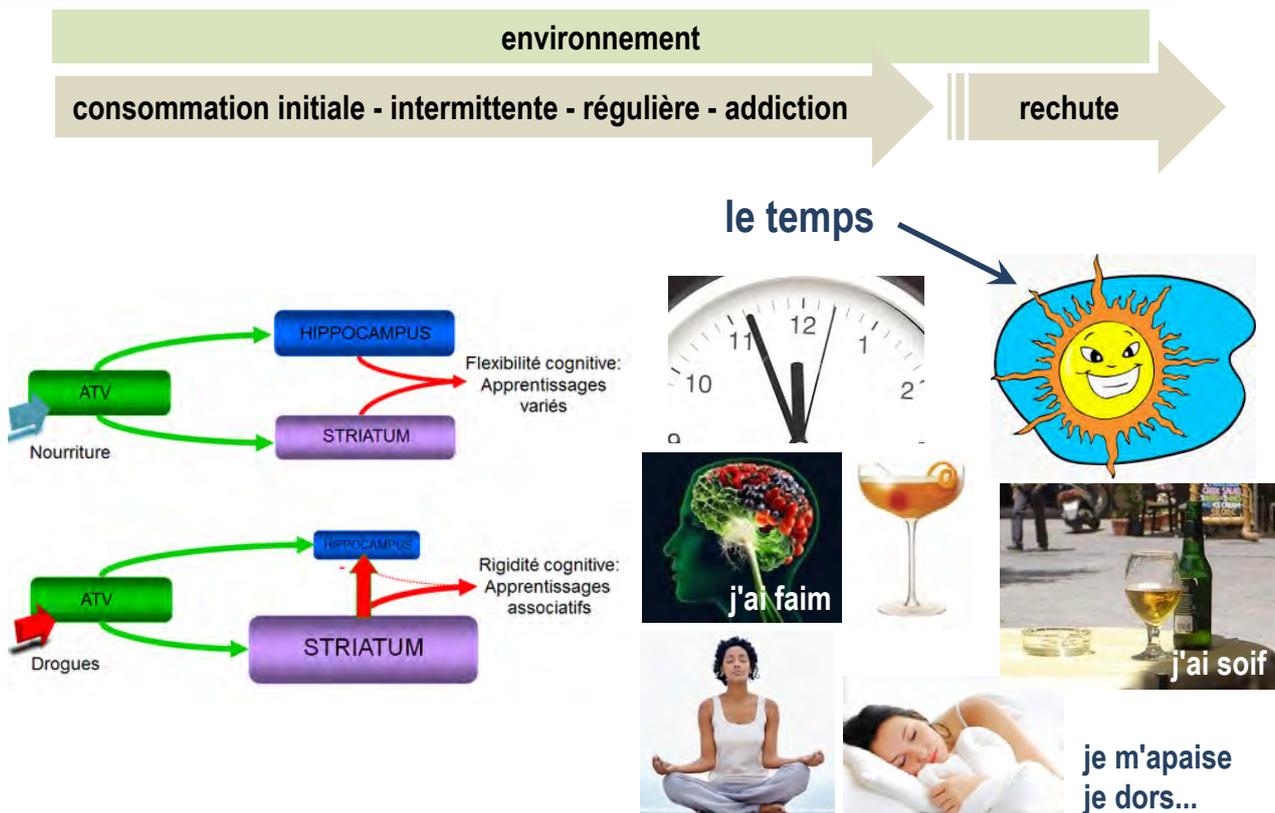
Différentes échelles selon l'addiction => caractérisation, quantification



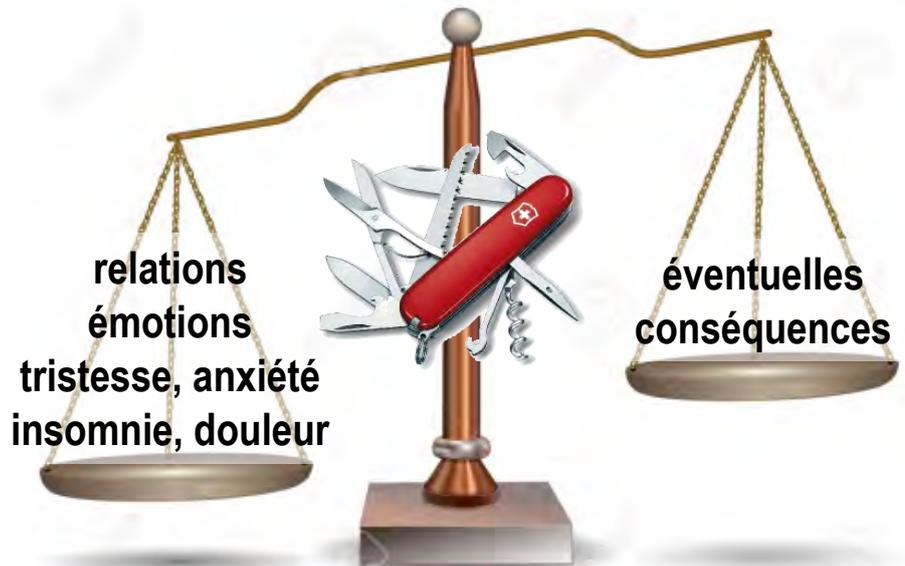
- la force de **l'attachement** d'un sujet à un produit, à un comportement
- précède la consommation (acte moteur)
- résume la **relation** addictive

- intérêt diagnostique
- intérêt pronostique
- intérêt thérapeutique

Cibles thérapeutiques : conditionnements, routines



Objectifs thérapeutiques fonctionnels



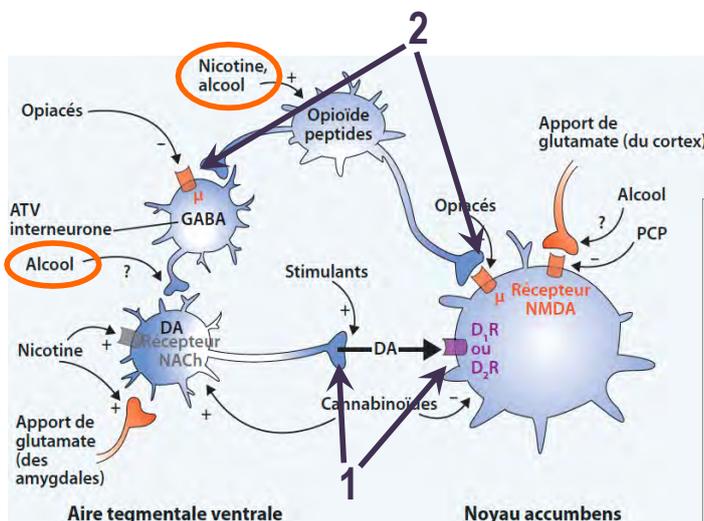
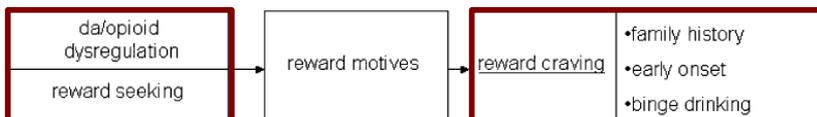
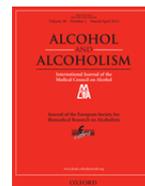
accès facile
effet immédiat
effet puissant

=> attachement excessif
à ce produit multifonctions
+ effets de manque
=> besoin : le CRAVING

Médicaments anti-craving : récompense

A THREE-PATHWAY PSYCHOBIOLOGICAL MODEL OF CRAVING FOR ALCOHOL

ROEL VERHEUL*, WIM VAN DEN BRINK and PETER GEERLINGS

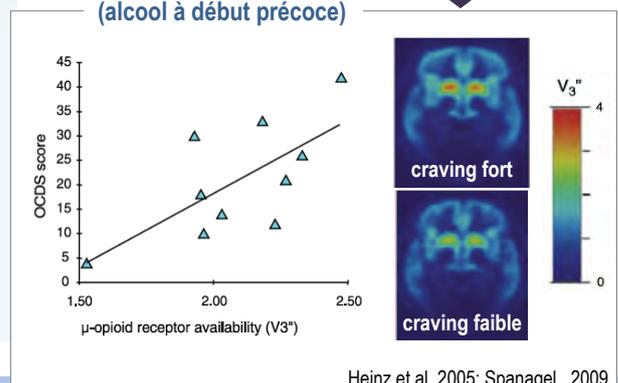


1. Dopamine

Baclofène
Ondansetron
antagoniste 5HT3
(alcool à début précoce)

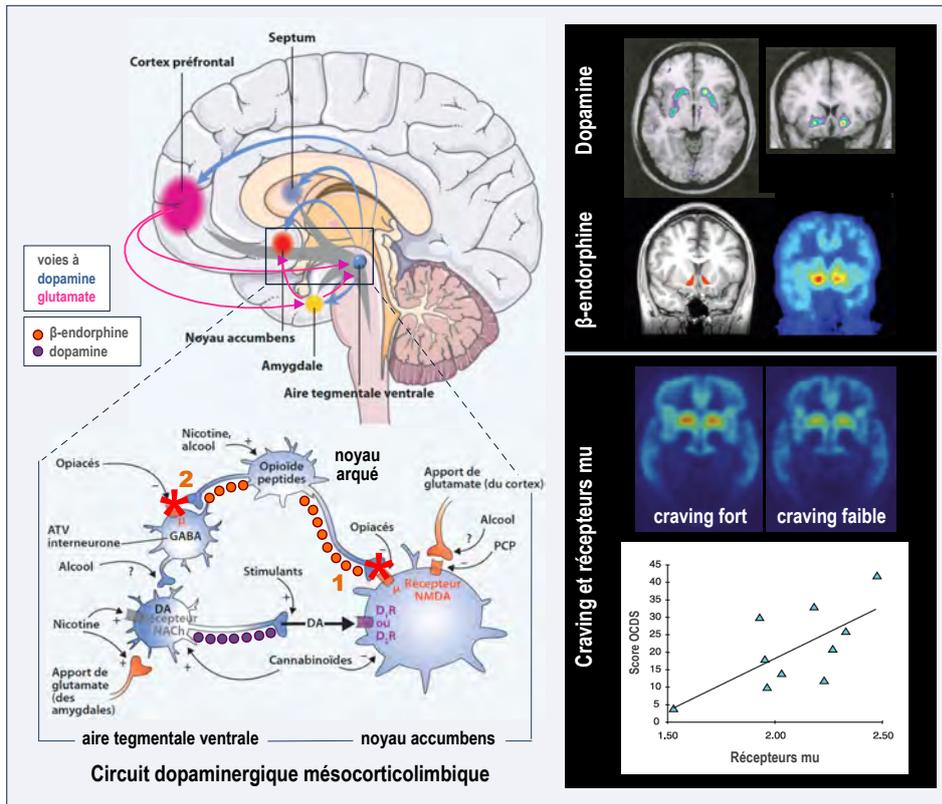
2. Opioides

Naltrexone $\mu\kappa\delta$
Nalméfène $\mu\kappa\delta$



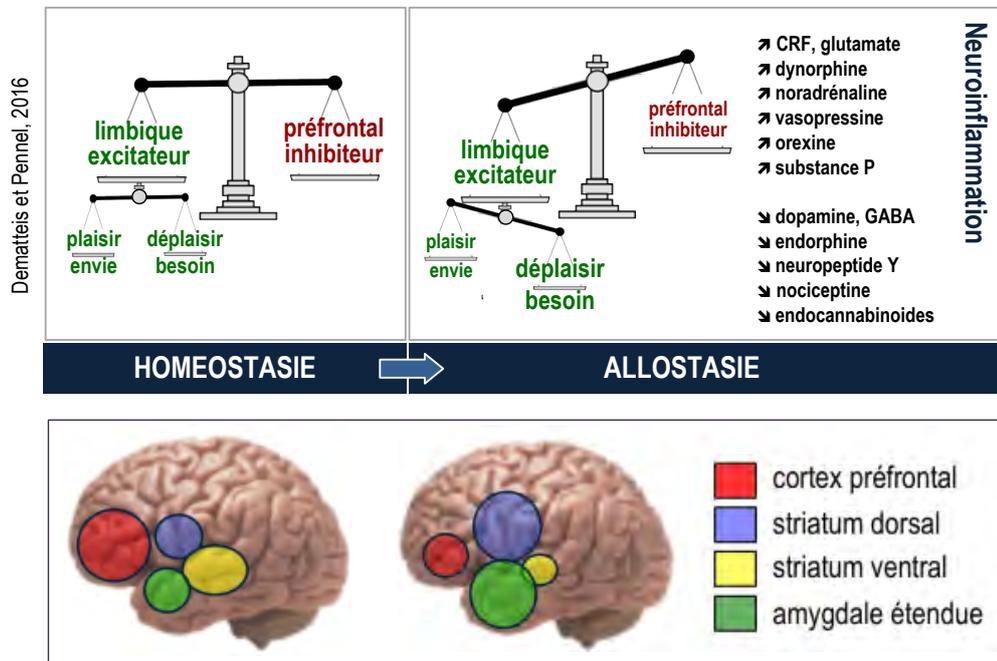
Heinz et al. 2005; Spanagel. 2009

Médicaments anti-craving : récompense



antagonistes des récepteurs mu

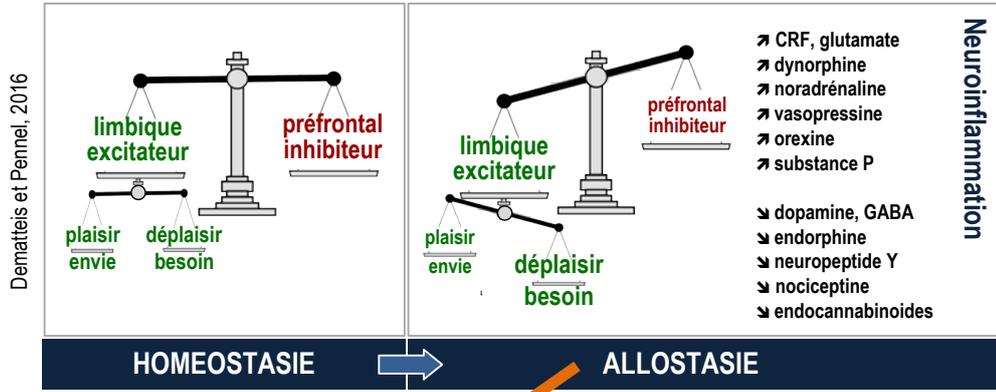
Alcool : du plaisir... au déplaisir



Un état de stress chronique

Craving de soulagement

Alcool : du plaisir... au déplaisir

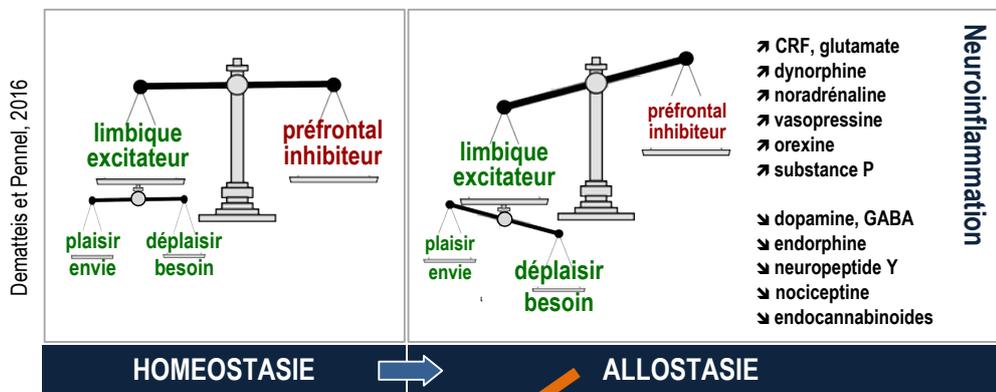


BZD (GABA-A, pas en chronique)

ACAMPROSATE (Aotal)
N-acétyl-homotaurine
antagoniste NMDA, mGluR5
homotaurinate de calcium

Approches correctives et substitutives (ttt par agent GABA et/ou anti-glutamate)

Alcool : du plaisir... au déplaisir



BZD (GABA-A, pas en chronique)

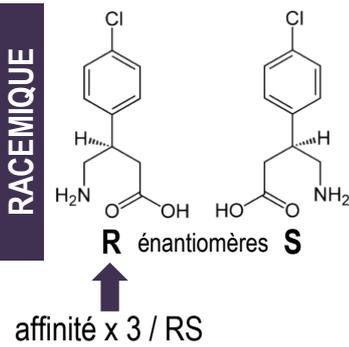
ACAMPROSATE (Aotal)
N-acétyl-homotaurine
antagoniste NMDA, mGluR5
homotaurinate de calcium

TOPIRAMATE (hors AMM)
GABA (inhibe anhydrase carbonique)
antagoniste glutamate (AMPA-Kainate)
inhibiteur canaux calciques, sodiques
abstinence, jours de forte conso, craving

GABAPENTINE (hors AMM)
augmente GABA
diminue réponse au glutamate
inhibiteur canaux calciques

(AGONISTES GABA PARTIELS ?)

Baclofène (acide (RS)-4-amino-3-(4-chlorophényl)-butanoïque)



Pharmacocinétique

- biodisponibilité 70-80%
- pic sérique 30-90 min
- $\frac{1}{2}$ vie = **3-4h**
- fixation protéique 30%
- **faible traversée de BHE**

éliminé inchangé



urines 75%

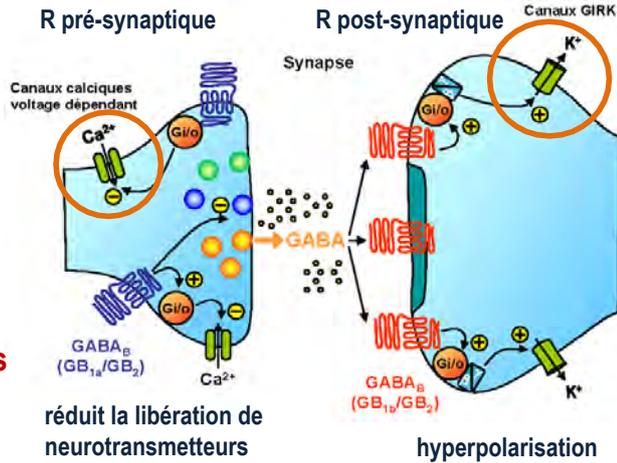
selles 10%

biotransformé

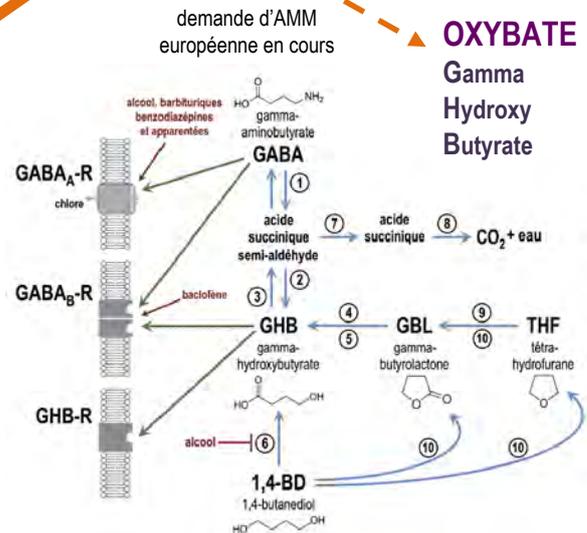
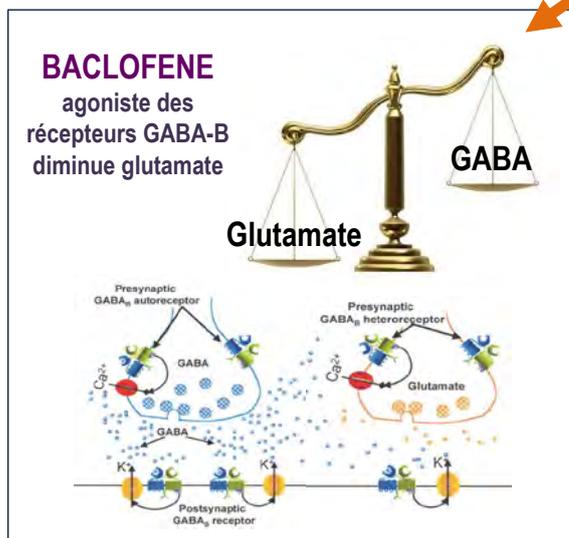
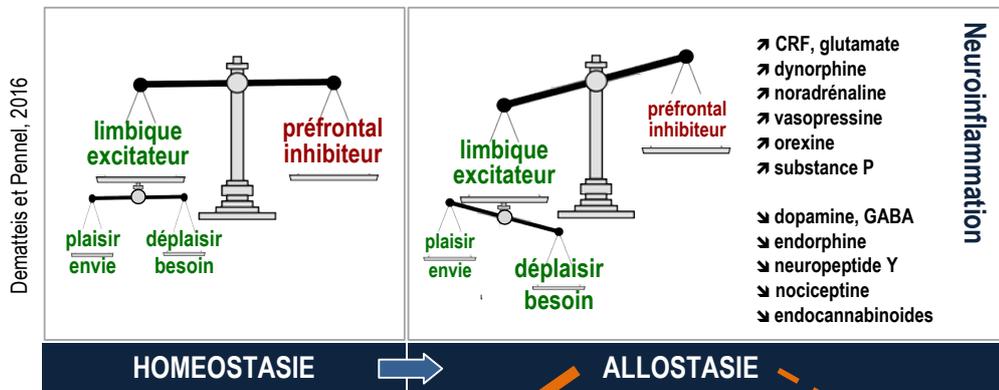
désamination 15%

Pharmacodynamique agoniste des R-GABA-B

- récepteurs métabotropes (2 SU B1, B2)
- distribution large (SNC, organes périph.)
- neurones, astrocytes, microglie
- **action inhibitrice pré/post-synaptique**
- **module différentes neurotransmissions GABA, glutamate, dopamine, sérotonine, noradrénaline, acétylcholine...**



Alcool : du plaisir... au déplaisir



Transmission opioïdergique : mu et kappa

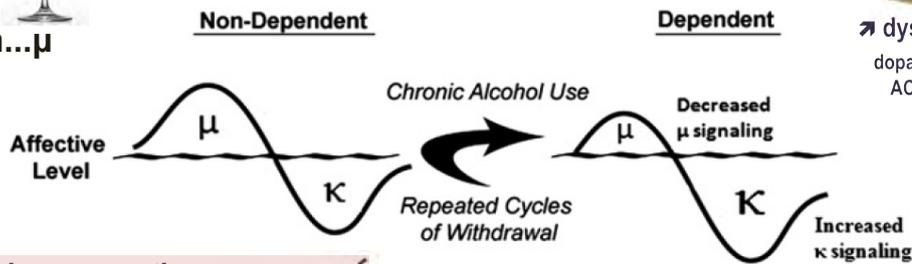


mmm... μ

Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa-opioid receptor system

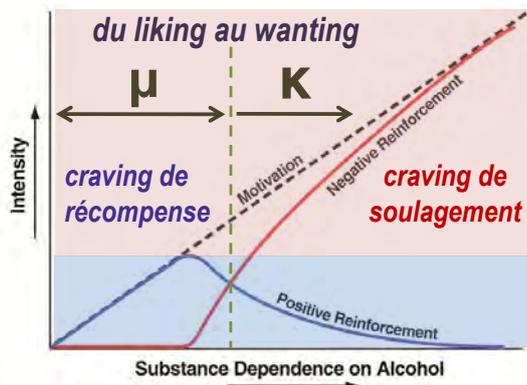


↗ dysphorie ↘ euphorie
dopamine ↘
ACTH ↗

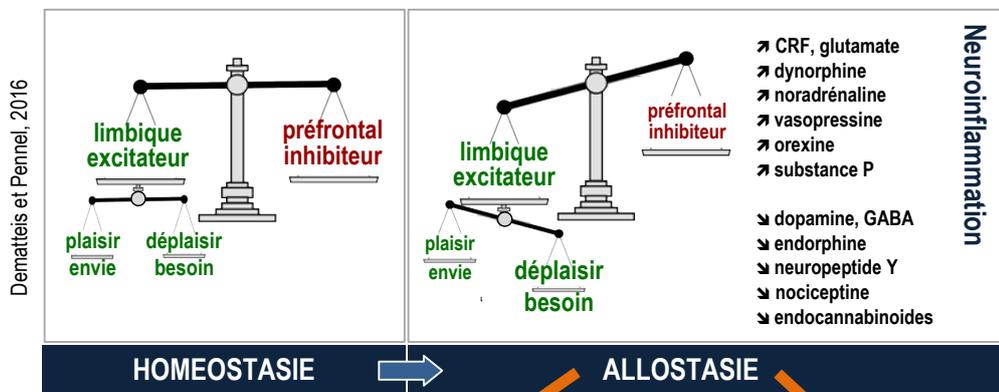


Sirohi et al
Front Mol
Neurosci
2012

- moindre libération de dopamine
- dysphorie durable
- pérennise les consommations
- favorise les rechutes



Alcool : du plaisir... au déplaisir



NALTREXONE
antagoniste Mu-Kappa

Naltrexone and Nalmefene: any meaningful difference?
Swift. Biol Psychiatry 2013

	MOR	KOR
Naltrexone	0.11 ± 0.006	0.19 ± 0.005
Nalméfène	0.24 ± 0.006	0.083 ± 0.0008

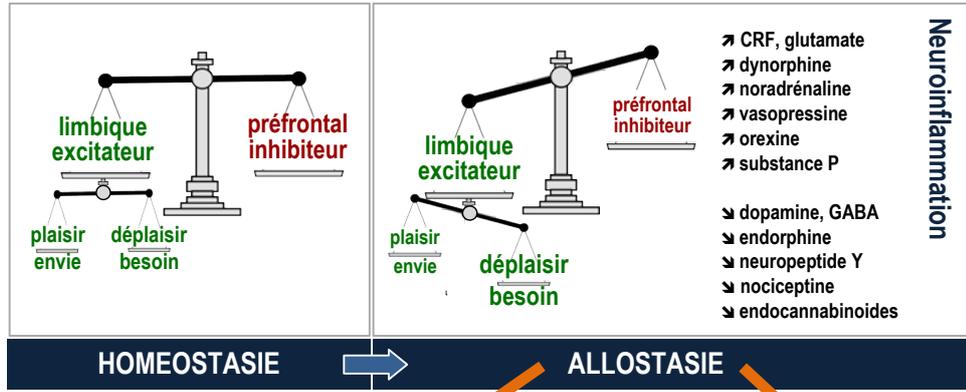
↗ dysphorie ↘ euphorie
dopamine ↘
ACTH ↗

NALMEFENE
agonistes partiels récepteurs Kappa

Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence
Walker et al. 2013

Alcool : du plaisir... au déplaisir

Demattais et Pennel, 2016



NALTREXONE
antagoniste Mu-Kappa

Naltrexone and Nalmefene: any meaningful difference?
Swift. Biol Psychiatry 2013

Pistes de recherche

- ANTAGONISTES KAPPA
- JDTic, GNTI
- NOR-BINALTORPHIMIN,
- BUPRENORPHINE, etc

NALMEFENE
agonistes partiels récepteurs Kappa

Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence
Walker et al. 2013

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
dépendance psychique le maintien de la consommation ou le maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antibuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
	nalméfène	antagoniste mu et delta, agoniste partiel kappa	anti-craving	réduction de la consommation homme > 60g/j femme > 40g/j	6 à 12 mois	18 mg un jour sur deux puis si besoin
	baclofène	agoniste GABA-B	anti-craving	RTU / AMM 1. réduction de consommation 2. maintien de l'abstinence	3 mois si objectif non atteint. pas de données d'études au delà de 12 mois	maximum 80 mg

AMM

disulfiram 1977
acamprosate 1987
naltrexone 1996
nalméfène 2014

baclofène
RTU-V1 2014
RTU-V2 mars 2017
RTU-V3 juillet 2017
AMM 2018

Quel traitement pour quel patient ?
Médecine de précision : médecine personnalisée

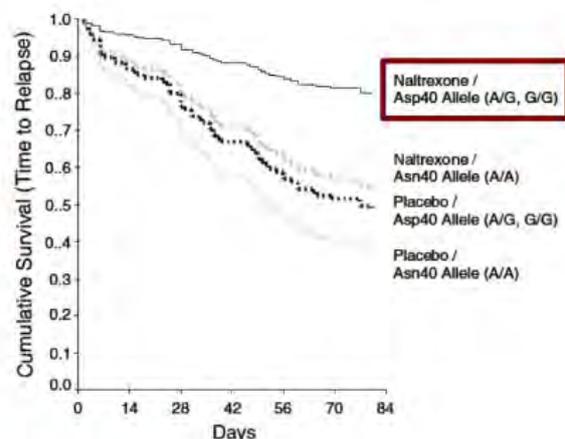
TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance psychique réduction de consommation ou maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antabuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
	nalméfène	antagoniste mu et delta, agoniste partiel kappa	anti-craving	réduction de la consommation homme > 60g/j femme > 40g/j	6 à 12 mois	18 mg un jour sur deux puis si besoin
	baclofène	agoniste GABA-B	anti-craving	RTU / AMM 1. réduction de consommation 2. maintien de l'abstinence	3 mois si objectif non atteint. pas de données d'études au delà de 12 mois	maximum 80 mg

- acamprosate : plutôt maintien de l'abstinence (nombre de jours d'abstinence)
- naltrexone : réduction des jours à forte consommation, craving
- pour les 2, effets supérieurs si sevrage avant l'initiation des mdt

Maisel et al. Addiction 2013

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance physique maintien de l'abstinence	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)

	μ-Opioid receptor polymorphism	
	A/A	A/G or G/G
Naltrexone-treated subjects	n = 48	n = 23
Abstinent (%)	41.7	47.8
Relapsed (%)	47.9	26.1
Placebo-treated subjects	n = 41	n = 18
Abstinent (%)	29.3	33.3
Relapsed (%)	61.0	55.6



Pharmacogénétique

- polymorphisme du récepteur mu OPRM1, allèle Asp40
- résultat non confirmé...

Oslin et al. Neuropsychopharmacology 2003
Oslin et al. Jama 2015
Kranzler Soykal. Jama 2018

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance psychique consommation ou maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antibuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
		antagoniste mu		réduction de la consommation		18 mg

Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate.

no high-grade evidence for pharmacological treatment to control drinking using nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen or topiramate in patients with alcohol dependence or alcohol use disorder. Some treatments show low to medium efficacy in reducing drinking across a range of studies with a high risk of bias. None demonstrates any benefit on health outcomes.

Palpacuer et al. Addiction 2018

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance psychique réduction de consommation ou maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antibuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
	nalméfène	antagoniste mu et delta, agoniste partiel kappa	anti-craving	réduction de la consommation homme > 60g/j femme > 40g/j	6 à 12 mois	18 mg un jour sur deux puis si besoin
	baclofène	agoniste GABA-B	anti-craving	RTU / AMM 1. réduction de consommation 2. maintien de l'abstinence	3 mois si objectif non atteint. pas de données d'études au delà de 12 mois	maximum 80 mg

Pierce et al. **Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence:** A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2018.

Agabio et al. **Baclofen for the treatment of alcohol use disorder:** the Cagliari Statement. Lancet Psychiatry. 2018.

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
indance psychique consommation ou maintien de chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antabuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
		antagoniste mu		réduction de la consommation		18 mg

Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. Chaignot et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018

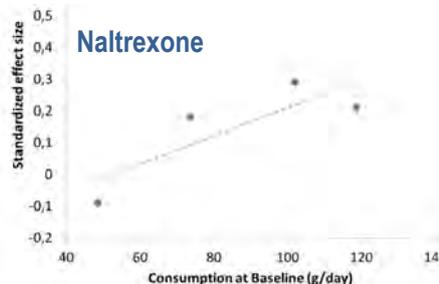
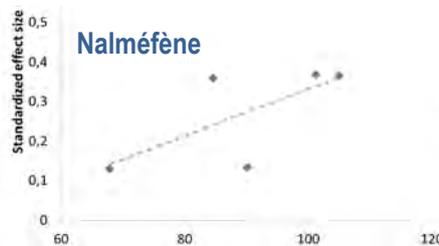
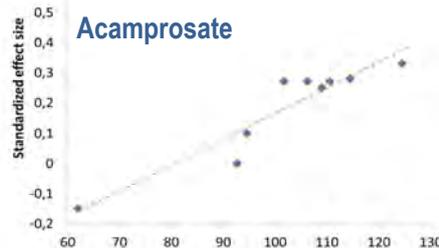
Baclofen exposure was significantly associated with hospitalisation (hazard ratio [HR] = 1.13 [95%CI: 1.09-1.17]) and death (HR = 1.31 [95%CI: 1.08-1.60]). The risk increased with **dose, reaching 1.46 [1.28-1.65] for hospitalisation and 2.27 [1.27-4.07] for death at high doses (> 180 mg/j)**. Similar results were in patients with a history of hospitalisation for alcohol-related problems.
Entre 75 et 180 mg/j : hospitalisations +16%, risque de décès x 1,5.

Chaignot et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018

RISQUES OMS

CONSEQUENCES +++	F	M
	very high >60 g	very high >100 g
	high 41-60 g	high 61-100 g
	medium 21-40 g	medium 41-60 g
	low 0-20 g	low 0-40 g
CONSEQUENCES +		

Efficacité des médicaments



- Disulfirame : 0,58-0,70
 - Acamprosate : 0,36
 - Naltrexone : 0,12-0,19
 - Nalméfène : 0,33-0,36
 - Baclofène : 0,42
 - Oxybate (GHB) : 0,22-0,89
- taille d'effet : 0,2 = faible
0,5 = moyen ; 0,8 = fort

La sévérité du patient est déterminante

Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, Benyamina A, Caputo F, Dematteis M, Gual A, Lesch OM, Mann K, Maremmanni I, Nutt D, Paille F, Perney P, Rehm J, Reynaud M, Simon N, Söderpalm B, Sommer WH, Walter H, Spanagel R. Addict Biol. 2018

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance psychique réduction de consommation ou maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antabuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
	nalméfène	antagoniste mu et delta, agoniste partiel kappa	anti-craving	réduction de la consommation homme > 60g/j femme > 40g/j	6 à 12 mois	18 mg un jour sur deux puis si besoin
	baclofène	agoniste GABA-B	anti-craving	RTU / AMM 1. réduction de consommation 2. maintien de l'abstinence	3 mois si objectif non atteint. pas de données d'études au delà de 12 mois	maximum 80 mg

Et les associations de médicaments ?

atteintes multiples => approches correctives multiples

acamprosate + naltrexone > acamprosate seul

naltrexone + baclofène, acamprosate + disulfirame, autres

expérience clinique > littérature

Kiefer et al. Arch Gen Psychiatry 2003

Mason. J Stud Alcohol Suppl 2005

Colombo et al. Drug Alcohol Depend 2005

Naglich et al. CNS Drugs 2018

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance psychique réduction de consommation ou maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antabuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
	nalméfène	antagoniste mu et delta, agoniste partiel kappa	anti-craving	réduction de la consommation homme > 60g/j femme > 40g/j	6 à 12 mois	18 mg un jour sur deux puis si besoin
	baclofène	agoniste GABA-B	anti-craving	RTU / AMM 1. réduction de consommation 2. maintien de l'abstinence	3 mois si objectif non atteint. pas de données d'études au delà de 12 mois	maximum 80 mg

No significant benefit for the use of combinations over single agents was observed. However, **benefit may be observed** when combined pharmacological interventions address specific symptoms of alcohol use disorder known to be influenced by combination components, or when combinations are used **in specific subpopulations** in which combination components demonstrate benefit.

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL						
	Médicaments	Mécanismes	Effet thérapeutique	Indications	Durée	Dosage (mg/j)
Dépendance psychique réduction de consommation ou maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant	acamprosate	antagoniste NMDA, rôle du calcium	anti-craving ?	maintien de l'abstinence	12 mois (aussi longtemps que nécessaire)	4x333 mg (<60 kg) 6x333 mg (>60 kg)
	naltrexone	antagoniste mu, delta et kappa	anti-craving	prévention de la rechute	3 mois (aussi longtemps que nécessaire)	50 mg (100 mg)
	disulfirame	inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase	effet antabuse aversif	prévention de la rechute	aussi longtemps que nécessaire	500 mg (250 mg)
	nalméfène	antagoniste mu et delta, agoniste partiel kappa	anti-craving	réduction de la consommation homme > 60g/j femme > 40g/j	6 à 12 mois	18 mg un jour sur deux puis si besoin
	baclofène	agoniste GABA-B	anti-craving	RTU / AMM 1. réduction de consommation 2. maintien de l'abstinence		

Disulfirame : 0,58-0,70
Acamprosate : 0,36
Naltrexone : 0,12-0,19
Nalméfène : 0,33-0,36
Baclofène : 0,42
Oxybate (GHB) : 0,22-0,89

taille d'effet : 0,2 = faible
 0,5 = moyen ; 0,8 = fort

Skinner et al. **Disulfiram** efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis PLoS One. 2014
A safe and efficacious treatment compared to other abstinence supportive pharmacological treatments or to no disulfiram in **supervised studies** for problems of alcohol abuse or dependence

Une cible thérapeutique = le craving

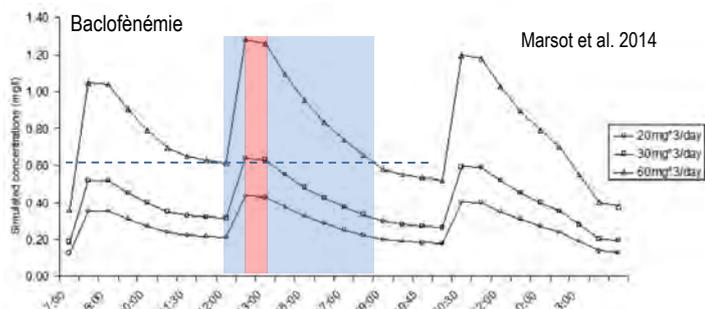
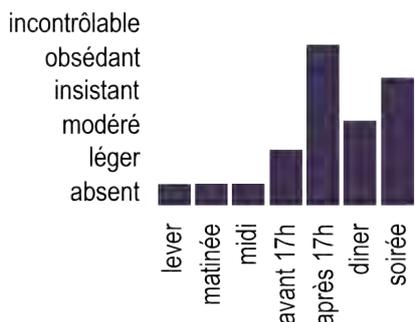
ETIAM
 (échelle temporelle d'intensité de l'appétence moyenne)
médicaments anti-craving
 - baclofène
 - nalméfène
 - naltrexone
 - acamprosate ?

Dans la dernière semaine, comment décririez-vous votre envie de boire...

...au lever ?
 ...dans la matinée, entre le lever et le repas de midi ?
 ...au repas de midi ?
 ...dans l'après-midi, avant 17 heures ?
 ...après 17 heures et avant le repas du soir ?
 ...au repas du soir ?
 ...dans la soirée, après le repas du soir ?

0 = absente
 1 = légère et facile à repousser
 2 = modérée, demandant un effort pour être repoussée, mais pas permanente
 3 = insistante, provoquant une tension anxieuse
 4 = obsédante, mais encore contrôlée au prix d'une tension presque douloureuse
 5 = incontrôlable, provoquant nécessairement l'alcoolisation

SCORE : TOTAL





sommeil

Nalméfène (Sélincro®)

Après essai infructueux de 15 jours, sans médicament.

- 1 cp les jours où vous pensez être exposé au risque de boire.
- **idéalement 2h avant le moment à risque, ou dès le matin.**
- QSP 28 jours au début (2 boîtes). Suivi à 1 puis 2 semaines, puis mensuel, au moins 6 mois. **Pas de syndrome de sevrage à l'arrêt.**

Baclofène (Lioréal®, Baclocur®)

- début 15-20 mg/j, en 2-4 prises, puis augmentation de 10 mg/j par paliers de 3-4 jours jusqu'à réduire l'usage d'alcool ≤ 40 g/j (H), ≤ 20 g/j (F).
 - si effets indésirables (EI) : baisser, progression + lente, paliers + longs, puis poursuivre => **posologie individuelle** : la + faible possible (réponse optimale, bonne tolérance), **maximum = 80 mg/j, sinon hors AMM.**
 - **possible répartition personnalisée selon le craving**
 - phase de stabilisation : plusieurs mois (travail en parallèle) puis réduction posologique avec réévaluation répétée (craving, consommations, etc). Maintien d'une dose minimale efficace ou arrêt progressif selon le contexte. Pas de données (études randomisées) au delà de 12 mois. .
 - suivi hebdomadaire puis mensuel, ou plus fréquent selon le patient (vulnérabilités, effets indésirables).
 - réduction posologique : si inefficace ou objectif non atteint, baisse progressive sur 2-3 semaines.
 - **interactions avec un addictologue si situation complexe +++**
- Pas d'arrêt brutal (sauf surdosage, EI grave) : risque de syndrome de sevrage.**

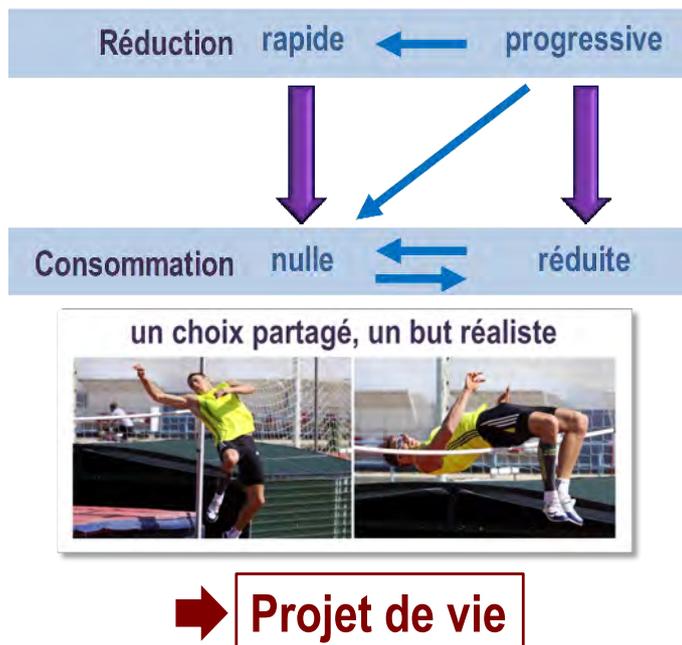
Dematteis. Illustration personnelle

	ACAMPROSATE	NALTREXONE	DISULFIRAME	NALMEFENE	BACLOFENE
	Aotal @ 333 mg Acamprosate	Revia @ 50 mg Naltrexone	Espéral @ 500 mg	Sélincro @ 18 mg	Lioréal @ 10 mg Baclocur @ 40 mg
Pharmacocinétique	Tmax 7-9h demi-vie : 20-30h	Tmax 1h demi-vie : 4h, 13h	Tmax 3h demi-vie : 60-120h	Tmax 1h30 demi-vie : 12,5h	Tmax 30-90 minutes demi-vie : 3-4h
élimination	100% rénale	40% (6-béta-naltrexol) 60% rénale	réduction en diéthyl- dithiocarbamate, puis pulmonaire et rénale	métabolisme puis élimination rénale 54%	surtout inchangé 75% rénale, 25% selles
Effets indésirables	diarrhée, douleurs abdo, nausées prurit, rash	insomnie, nervosité, céphalées, vertiges, troubles digestifs, rash, douleurs	effet antabuse (possible 2 semaines) sédation, céphalées, confusion, hépatite, nausée, diarrhée, neuropathie	insomnie, vertige, céphalées, confusion nausées, sudation, contractures musculaires	sd de sevrage GABAergique sédation, confusion, céphalées, vertiges, acouphènes, nausée ataxie, hypotonie, paresthésies, sudation, accommodation dépression / manie baisse seuil épileptogène
Contre indications	insuffisance rénale allaitement	hépatite aiguë (IHC) insuff. rénale sévère prise de morphinique	alcool < 24h insuffisance HC, rénale respiratoire, atteintes neuropsy, cardio, diabète, grossesse	insuffisance hépatique ou rénale sévère prise de morphinique ATCD récent de sd sevrage alcool	/ précautions d'emploi
Interactions	/	sd de sevrage morphinique (antalgique, TSO)	alcool, isoniazide, métronidazole, phénytoïne, cocaïne	sd de sevrage morphinique (antalgique, TSO)	médicaments sédatifs
Evaluation	créatinine	BH, créatinine	BH puis mensuel x 3 créatinine	BH, créatinine	créatinine

Objectifs (tous) et stratégies



Approches Motivationnelles et Educatives (EM, ETP)



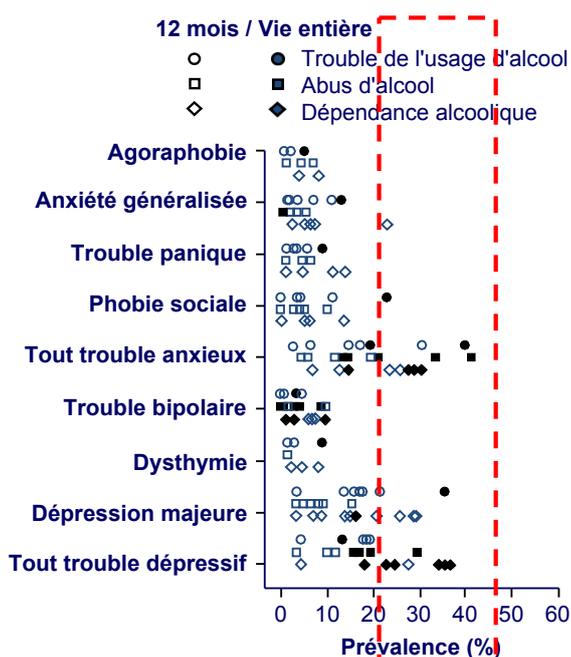
définir un cap ensemble
aider le patient à le tenir en mobilisant ses ressources



patient acteur en route vers une nouvelle autonomie

Dematteis. Illustration personnelle

Traitement de la comorbidité psychiatrique



Trouble de l'usage d'alcool et co-morbidités psychiatriques

Dépression caractérisée

OR = 2,42 (IC 95% : 2,22–2,64)

Troubles anxieux (TAG, trouble panique, phobie sociale)

27% (OR = 2,11 (IC 95% : 2,03–2,19))

Trouble bipolaire

OR = 4,09 (IC 95% : 3,37–4,96), risque suicidaire >

TDAAH

25 % dans les troubles de l'usage d'alcool et autres produits. 20-50 % des sujets TDAAH ont un trouble de l'usage d'alcool ou autre produit

Schizophrénie : abus, dépendance à l'alcool (15-35%)

Troubles de la personnalité

(dépendantes 16%, anti-sociale 11% (H), borderline 10% (F))

Impulsivité

Une coexistence fréquente
Une aggravation mutuelle

approche dimensionnelle

Traitement de la comorbidité psychiatrique



ATTENTION

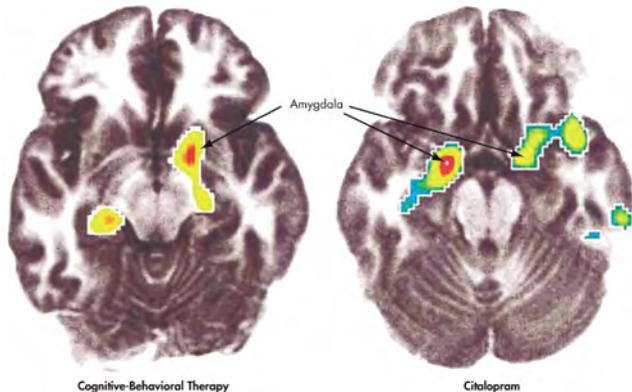
80% des alcoolo-dépendants ont une symptomatologie dépressive !

Seules 10-15% persistent après un sevrage.

Donc **attendre 2-4 semaines** après sevrage avant de débiter un antidépresseur

SFA. Alcoologie et Addictologie, 2015.

Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)



- Entretien motivationnel
- Education thérapeutique
- Psychoéducation
- Psychodynamique
- Thérapie systémique
- Thérapie intégrative

- Relaxation
- Estime / confiance
- Pleine conscience
- art-thérapie
- EMDR, hypnose
- etc...

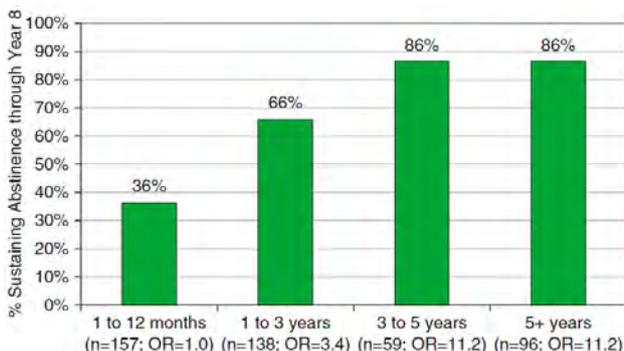
Etkin et al. 2005

Durée du traitement : personnalisée

Plus l'abstinence est prolongée, plus le nombre de patients restant abstinents est grand !

- 501 patients, suivi jusqu'à 8 ans

=> réversibilité partielle des altérations mais terrain à risque, rechutes possibles



REMISSION

RETABLISSEMENT

Traitements médicamenteux

- Naltrexone : 3 mois
- Nalméfène : 6-12 mois
- Acamprosate : 12 mois
- Baclofène : sans durée définie
- Disulfirame : sans durée définie

Traitement des vulnérabilités

Atteintes induites

- cognitives, émotionnelles
- **sommeil**, etc...

Co-occurrences

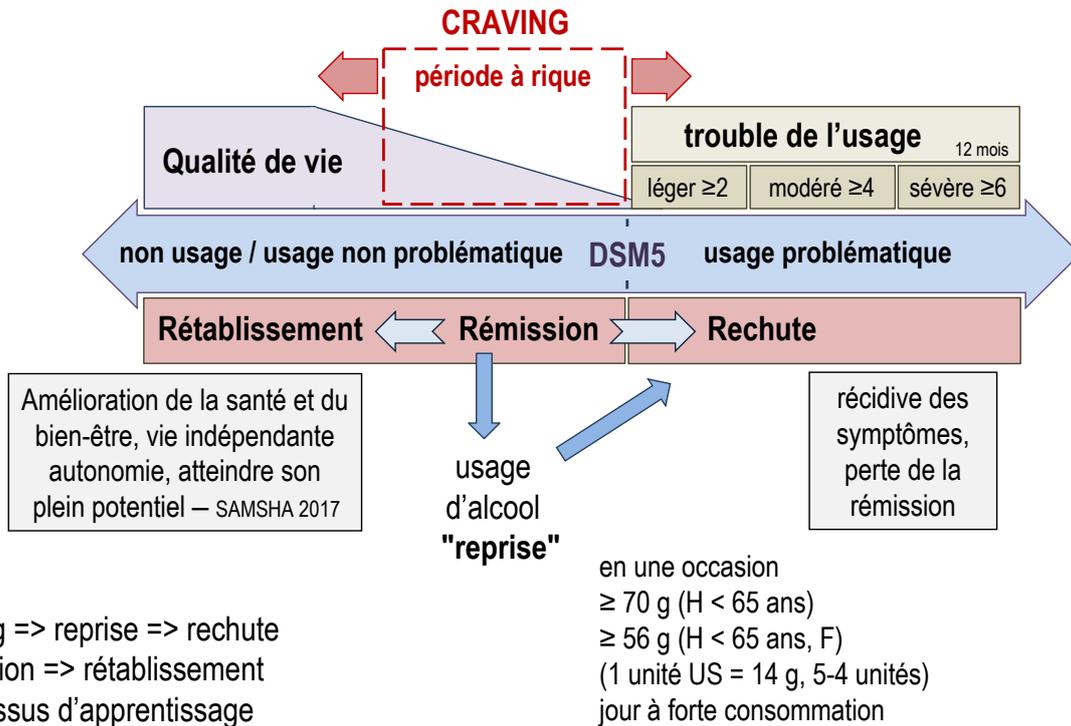
- autres usages, troubles de l'usage
- pathologies psychiatriques

Contexte socio-environnemental

- entourage familial, amical, professionnel
- ré-investissement dans les domaines de la vie

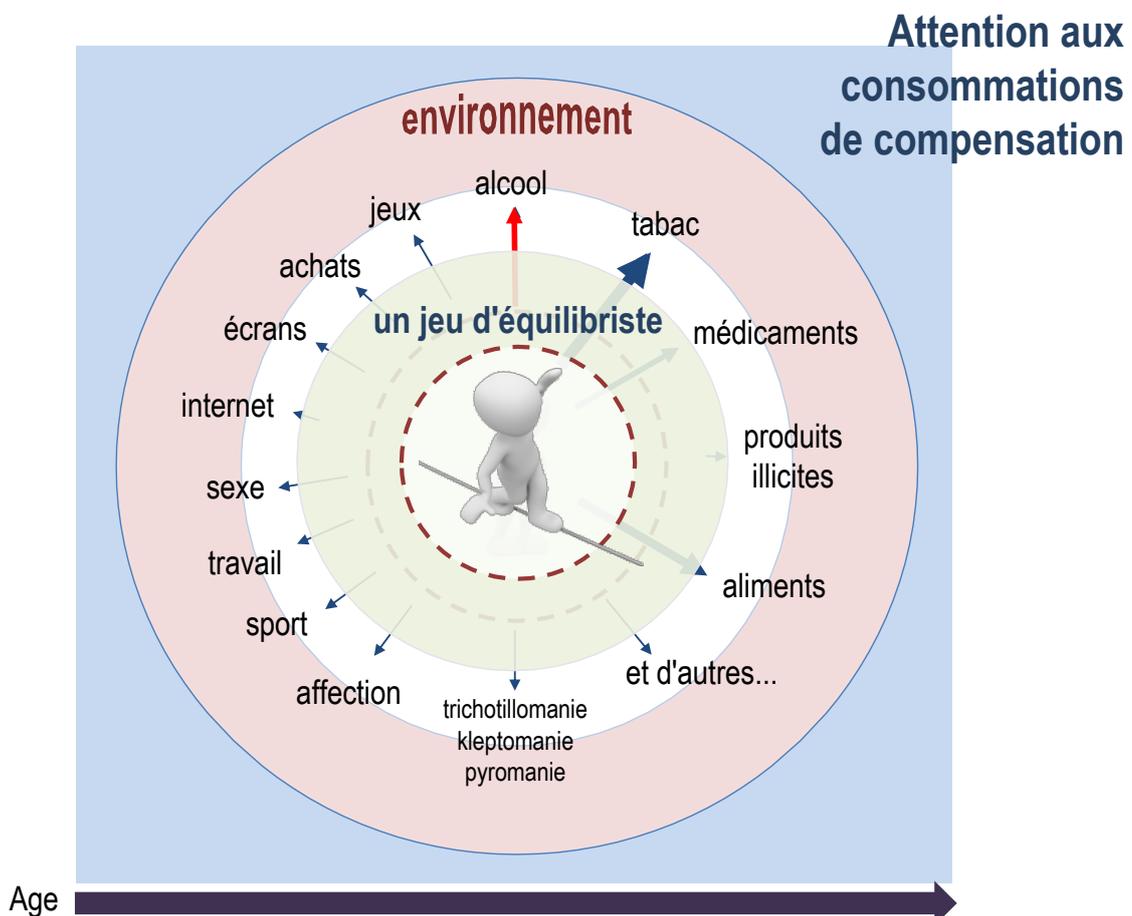
Reprise – Rechute / Rémission - Rétablissement

slip / lapse / relapse



Dematteis. Illustration personnelle

Des addictions : un comportement



En conclusion

- peu de médicaments disponibles
- peu de nouveaux médicaments
- une meilleure compréhension

- une efficacité globalement modeste mais plus importante chez les patients sévères
- cibles pharmaco multiples, combinaisons ?
- craving : les cravings, dynamique

- pathologies duelles fréquentes
- troubles du sommeil, douleur chronique
- polyconsommation : la règle

pharmacothérapie
graduelle et
intégrative
visant à limiter
les conséquences
et à restaurer
l'autonomie
fonctionnelle et
la qualité de vie
(rétablissement)