



Maryse Lapeyre-Mestre

Margaux Lafaurie

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre d'évaluation et d'information sur la
pharmacodépendance

ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

MÉDICAMENTS DE LA DÉPENDANCE ALCOOLIQUE

Matinales 2015 de Pharmacologie médicale

- Alcoolodépendance: pathologie chronique sévère
 - Addiction
 - Impact morbide : cancers, maladies CV, hépatiques...
 - Mortalité 3 à 5 fois supérieure

Tableau 1 : Niveau de risque de consommation d'alcool selon l'OMS en *al/i*

Niveau de risque	Consommation totale d'alcool (g/jour)*	
	Hommes	Femmes
Faible	1 à 40	1 à 20
Moyen	41 à 60	21 à 40
Elevé	61 à 100	41 à 60
Très élevé	> 100	> 60

* 10 g d'alcool correspond à un verre « standard » (10 cl de vin à 12° ou 25 cl de bière à 5° ou 3 cl de whisky à 40°).

L'alcool, voilà l'ennemi.

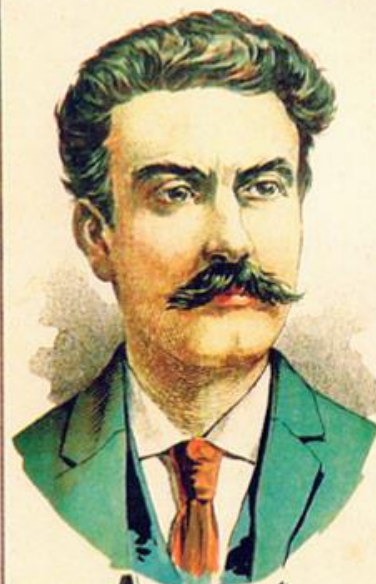
BOISSONS NATURELLES
BONNES
(prises sans excès)

 **Vin**
Raisin

 **Cidre**
Pommes

 **Poiré**
Paires

 **Bière**
Orge et Houblon



Avant l'alcoolisme

Troubles alcooliques:

Troubles physiques
Tremblement des mains
Perte de l'appétit
Affaiblissement général
Predisposition aux maladies
Paralyse
Delirium tremens
Démence

Troubles moraux
Diminution de l'intelligence
Perte de la mémoire
Incapacité professionnelle
Dégradation morale
Irritabilité
Violence
Fureur





Après l'alcoolisme




ALCOOLS INDUSTRIELS
MAUVAIS
(même pris en petite quantité)

Sont fabriqués avec:

 **Bette rave**
2/3 de la grandeur réelle

 **Pomme de terre**

 **Grain**

Ce qu'on fait avec les alcools industriels



Effets **DU VIN DE RAISIN** sur un Cobaye

I Cobaye auquel on a inoculé du vin de raisin



II Le cobaye ressent un accès d'ébriété.




III L'accès est bien tôt dissipé et ne laisse aucune trace



Estomac Foie Cœur Reins Cerveau

ORGANES SAINS



Gastrite ulcéreuse Cirrhose hépatique Dégénérescence graisseuse Ramollissement Mningite

ORGANES d'ALCOOLIQUE



Effets **DE L'ALCOOL INDUSTRIEL** sur un Cobaye

I Cobaye auquel on a inoculé de l'alcool industriel



II Le cobaye est pris d'une crise épileptique.



III Le cobaye meurt quelques instants après.





Consumption

Heavy



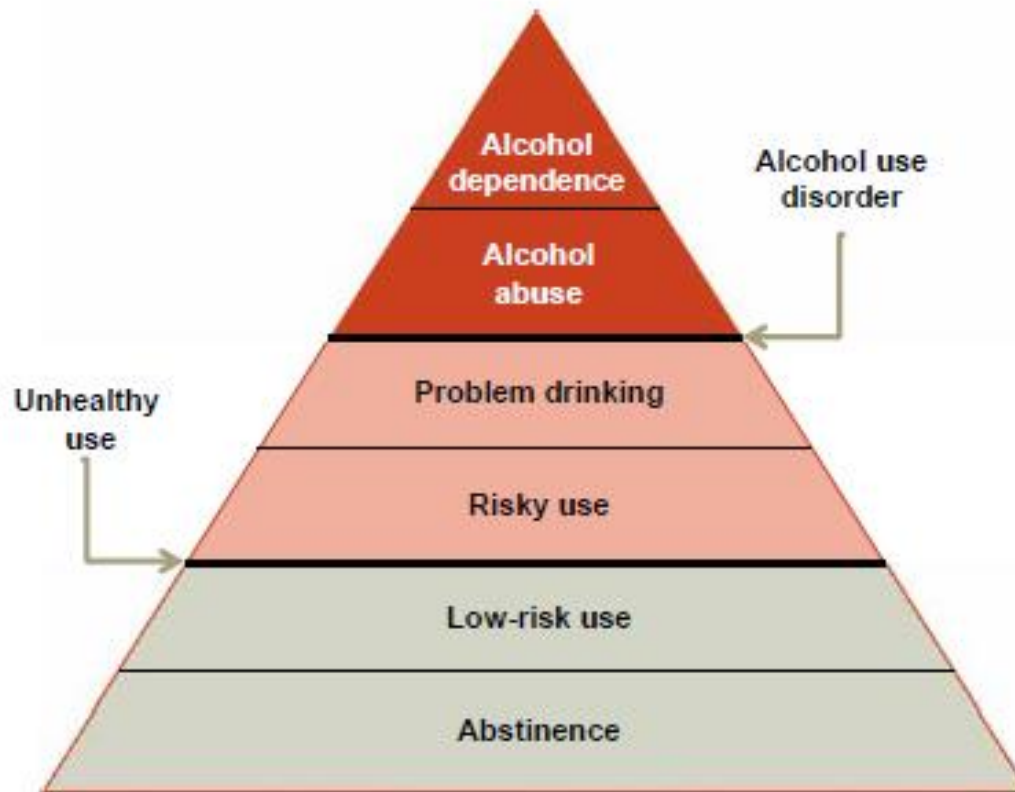
None

Consequences

Severe



None



Alcohol dependence

Alcohol use disorder

Alcohol abuse

Problem drinking

Unhealthy use

Risky use

Low-risk use

Abstinence

Dépendance-addiction (alcool)

Perte de contrôle

Désir persistant

Temps passé à boire

Abandon des activités

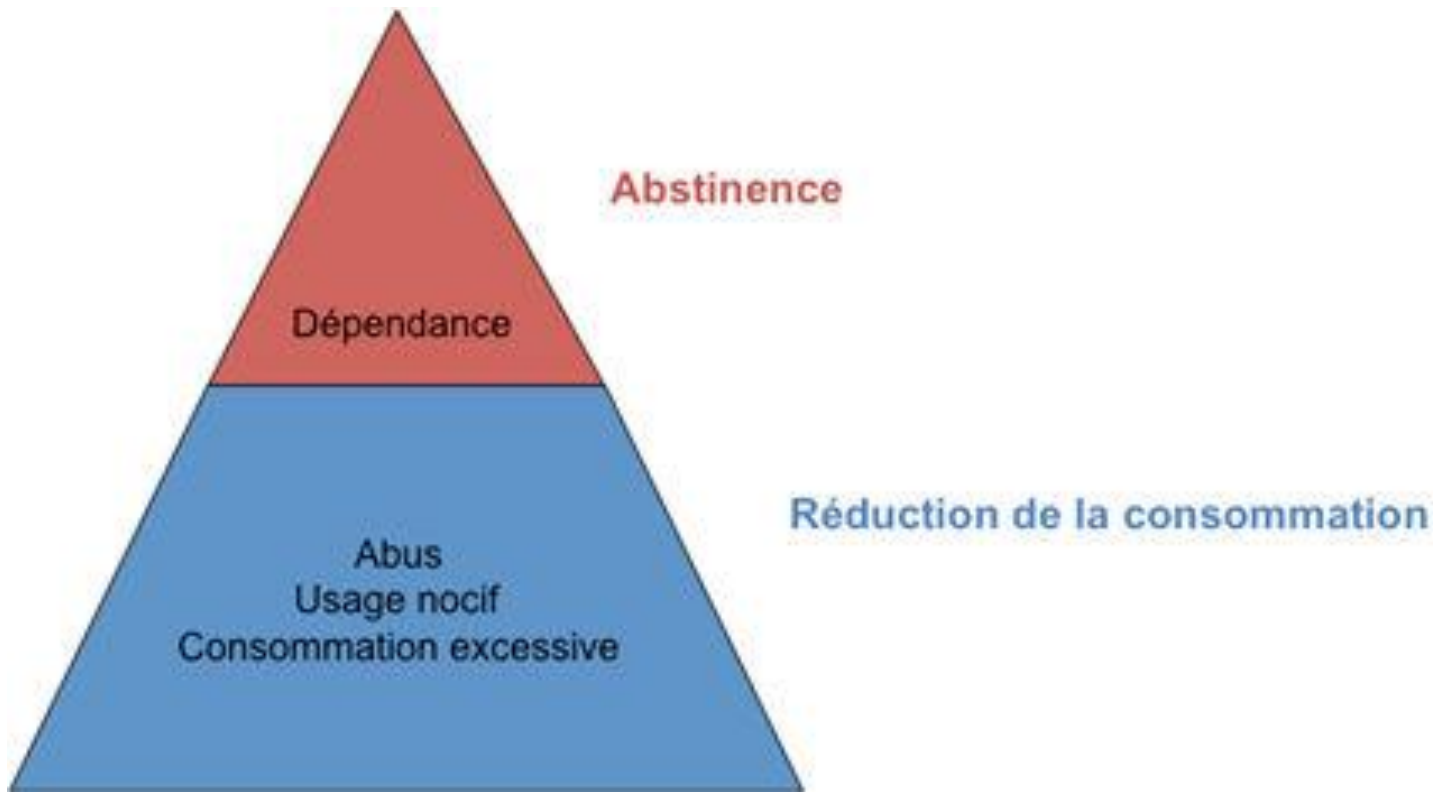
Poursuite malgré les problèmes

Tolérance



Syndrome de sevrage

Enjeux de la prise en charge

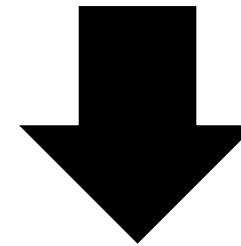
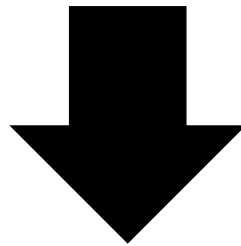
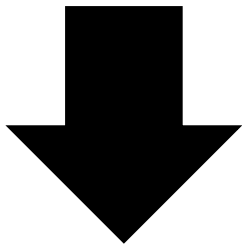


Évolution des stratégies

Sevrage

Maintien de l'abstinence

Diminution de la consommation



1970-80

1980-2000

2010→

Benzodiazépines
Méprobamate
Clonidine
B-bloquants
Antiépileptiques
Neuroleptiques...

↑
1977
Disulfirame

↑
1987
Acamprosate

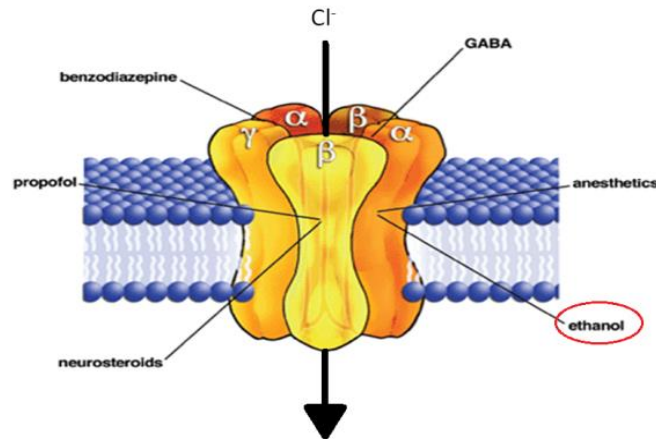
↑
1996
Naltrexone

↑
2013
Nalméfène

↑
2014
RTU Baclofène

Pharmacologie de l'alcool

□ Exposition aiguë



- Augmente l'activité des récepteurs GABA-A
- Inhibe activité récepteurs NMDA au glutamate

□ Exposition chronique Neuro-adaptation

- Diminution fonction récepteur GABA-A
- Augmentation nombre /fonction récepteur NMDA au glutamate

Pharmacologie de l'éthanol

□ Sevrage

- Hypofonctionnement GABAergique

→ **Neuro-inhibition faible**

- Hyperfonctionnement glutamergique

→ **Neuro-excitation forte**

→ **Risque majeur de convulsions**

- Augmentation majeure de l'influx calcique

- NMDA

- Canaux calciques L

→ **Risque de mort neuronale**

Formes
sévères du
syndrome de
sevrage:
délirium

Stratégie thérapeutique

Objectif de
consommation

- Réduction
- Abstinence

Syndrome de
sevrage

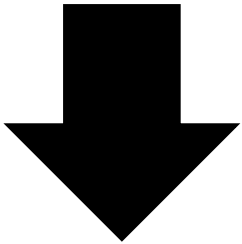
- Complication et accident du sevrage
- Approche pharmacologique

Prévention de la
rechute

- Psychothérapie
- Approche pharmacologique

Évolution des stratégies

Sevrage



1970-80

Benzodiazépines

Méprobamate

Clonidine

B-bloquants

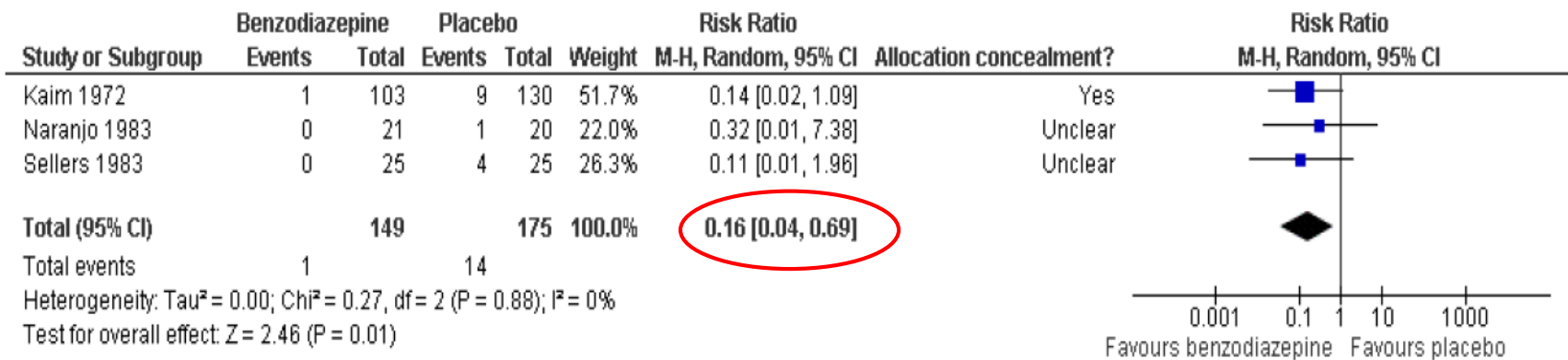
Antiépileptiques

Neuroleptiques...

Prise en charge du syndrome de sevrage

- Méta-analyse Cochrane: Benzodiazepines for alcohol withdrawal Amato et al, 2010

Forest plot of comparison: I Benzodiazepine versus Placebo, outcome: I.I Alcohol withdrawal seizures.



- Benzodiazépine à ½ vie longue
- Transitoire (durée la plus courte possible)
- Risque de pharmacodépendance

Méprobamate
Clonidine
Autres anticonvulsivants
neuroleptiques

Bénéfice/risque
défavorable

Stratégie thérapeutique

Objectif de
consommation

- Réduction
- Abstinence

Syndrome de
sevrage

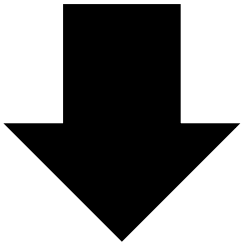
- Complication et accident du sevrage
- Approche pharmacologique

Prévention de la
rechute

- Psychothérapie
- Approche pharmacologique

Évolution des stratégies

Sevrage



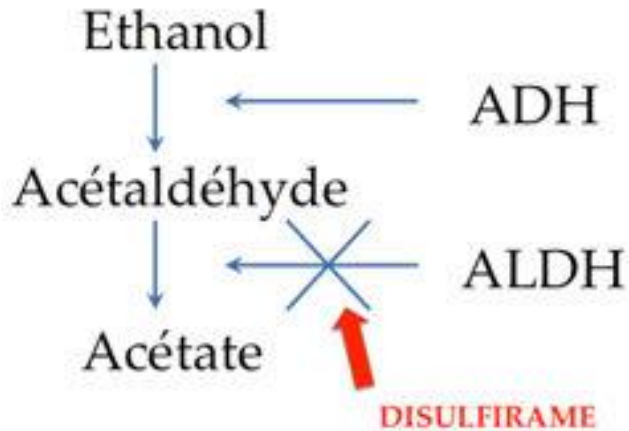
1970-80

Benzodiazépines
Méprobamate
Clonidine
B-bloquants
Antiépileptiques
Neuroleptiques...



1977
Disulfirame

Aversion : disulfirame



Effet « antabuse »

Accumulation d'acétaldéhyde

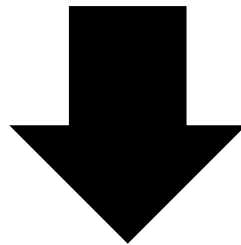
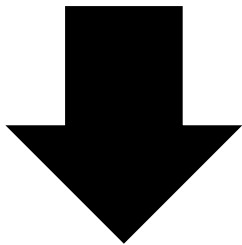
Flush, fourmillements, céphalées,
asthénie, nausées, vomissements,
tachycardie, hypotension artérielle
jusqu'au collapsus



Évolution des stratégies

Sevrage

Maintien de l'abstinence



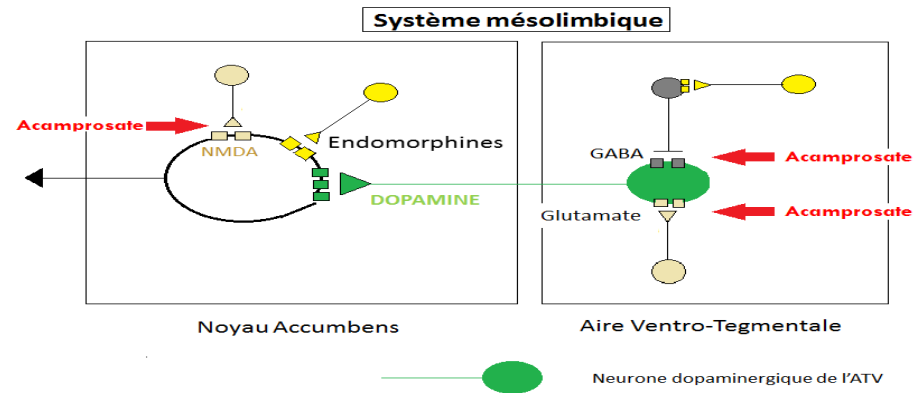
1970-80

1980-2000

Benzodiazépines
Méprobamate
Clonidine
B-bloquants
Antiépileptiques
Neuroleptiques...

↑
1977
Disulfirame

↑
1987
Acamprosate



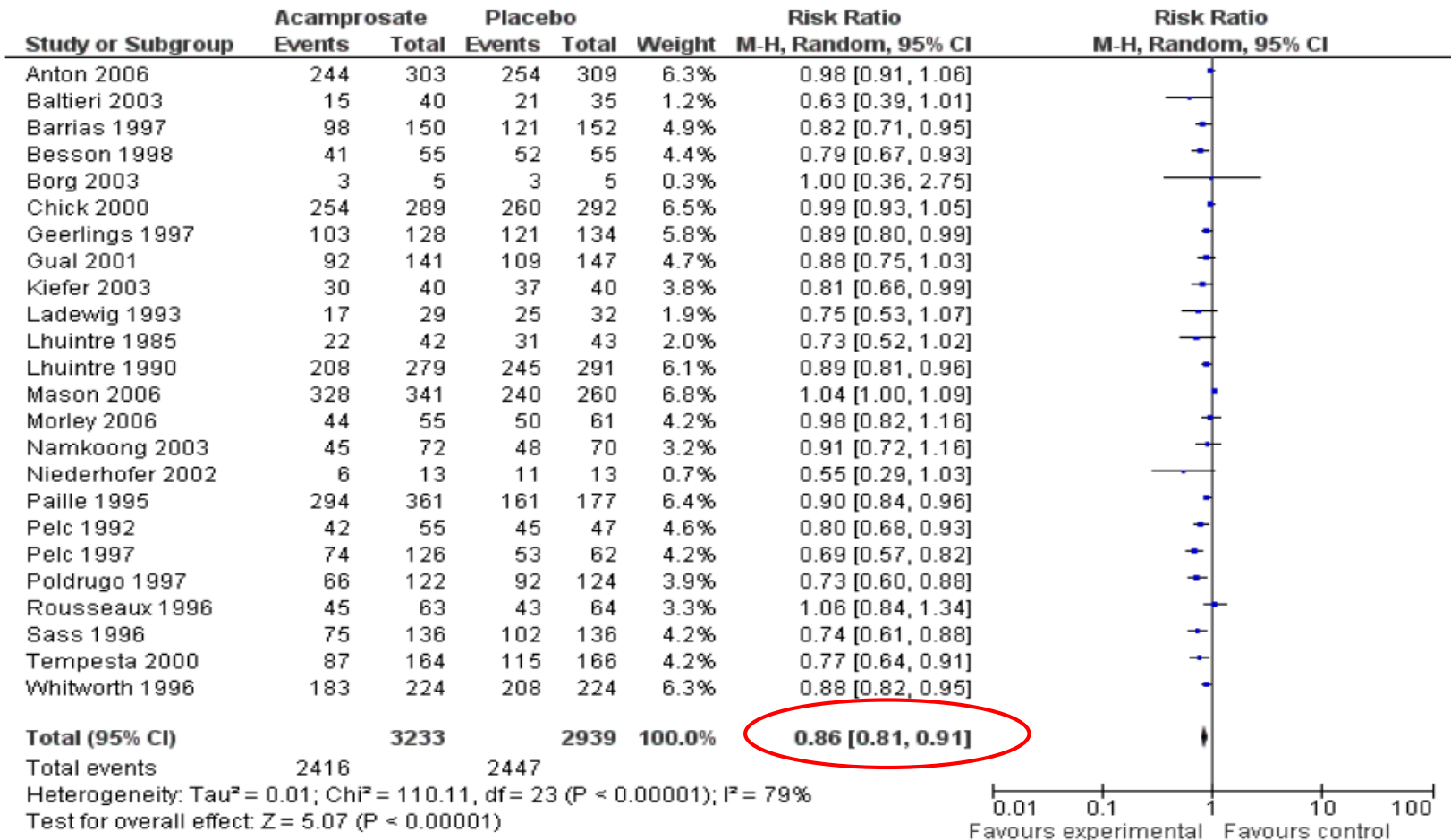
Acamprosate : analogue structurel du GABA

Acamprosate AOTAL

AMM: Maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant

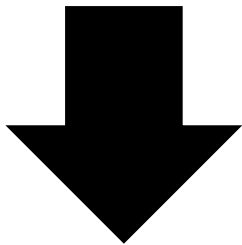
- Méta-analyse Cochrane: Acamprosate for alcohol dependence. Rösner et al 2011

Figure 1 : plot of comparison: 1 ACAM versus PBO, outcome: 1.1 Return to any drinking.

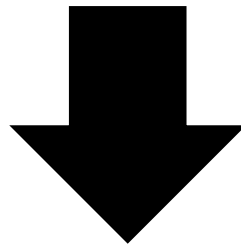


Évolution des stratégies

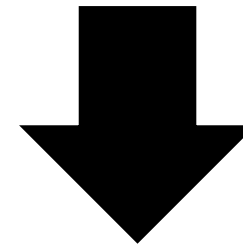
Sevrage



Maintien de l'abstinence



Diminution de la consommation



1970-80

1980-2000

2010→

Benzodiazépines
Méprobamate
Clonidine
B-bloquants
Antiépileptiques
Neuroleptiques...



1977

Disulfirame



1987

Acamprosate



1996

Naltrexone

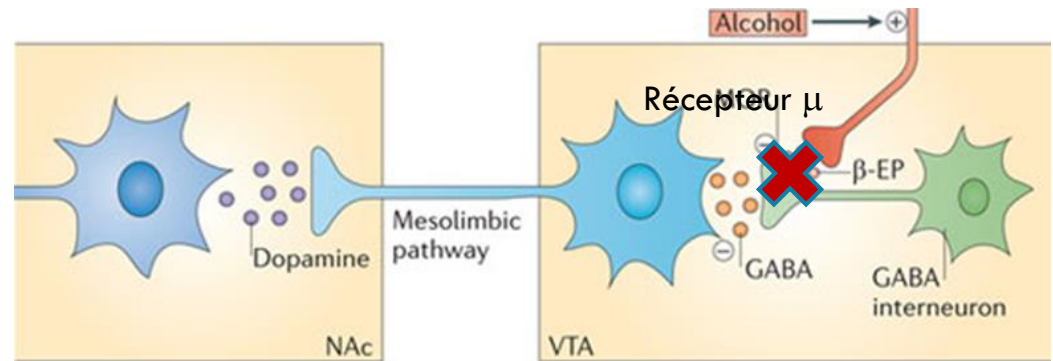


2013

Nalméfène

Blocage et extinction

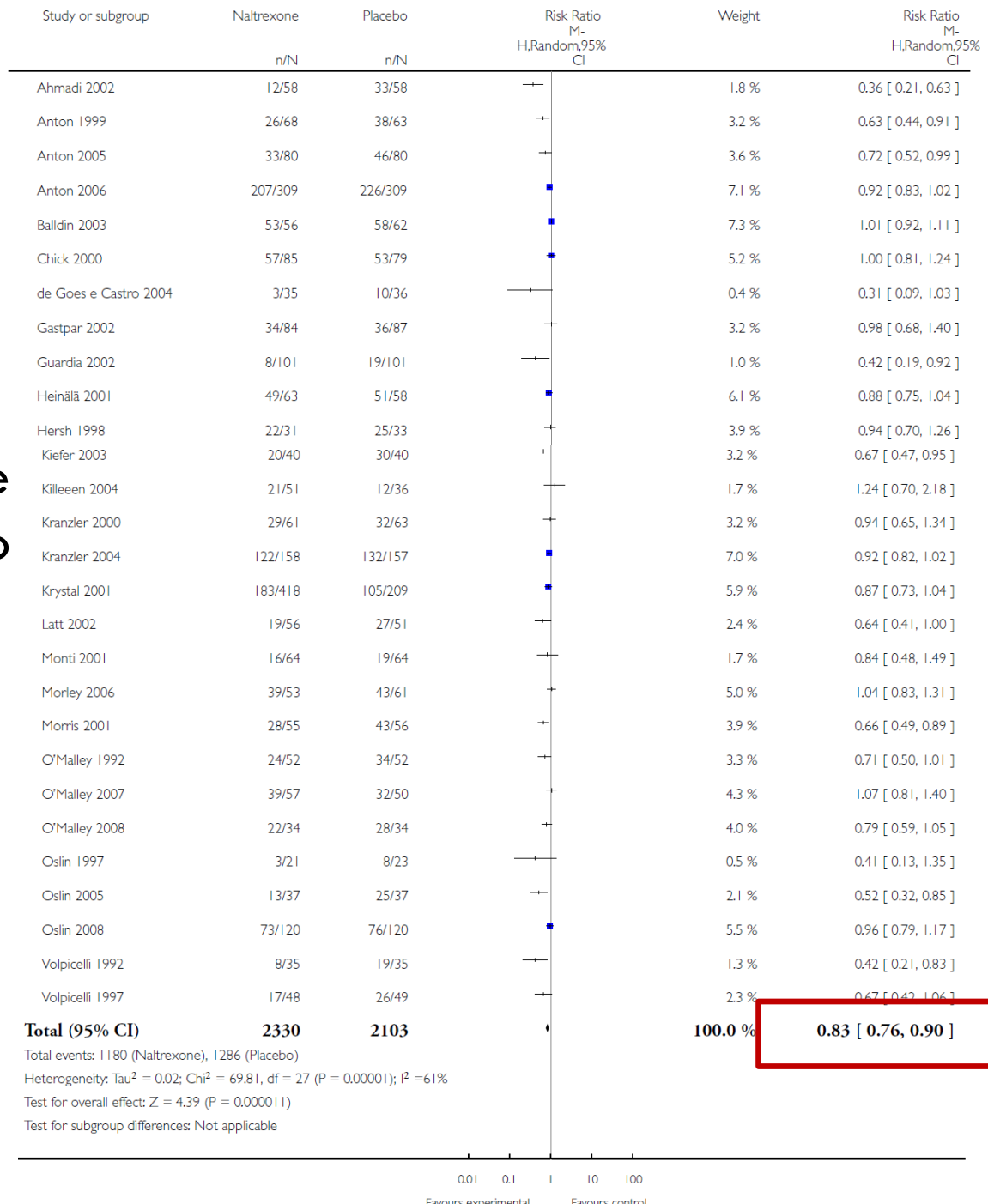
- Antagonistes des récepteurs opioïdes
 - μ : analgésie par action au niveau du tronc cérébral, euphorie, régulation du volume courant respiratoire
 - δ : euphorie, régulation du système respiratoire
 - κ : analgésie par action au niveau médullaire, sédation, myosis, dysphorie, hallucinations
- Naltrexone :
 - Antagoniste μ
- Nalmefène :
 - Antagoniste μ et δ
 - Agoniste partiel κ





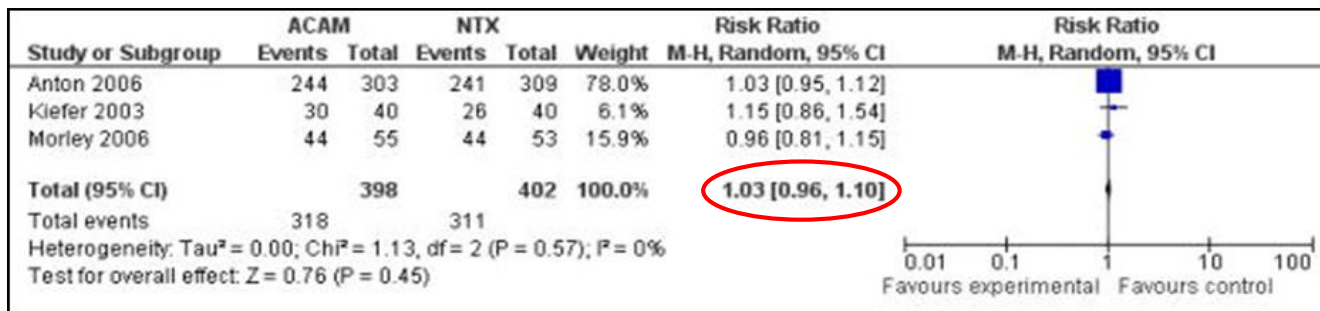
Comparaison naltrexone versus placebo: return to heavy drinking

AMM: Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants

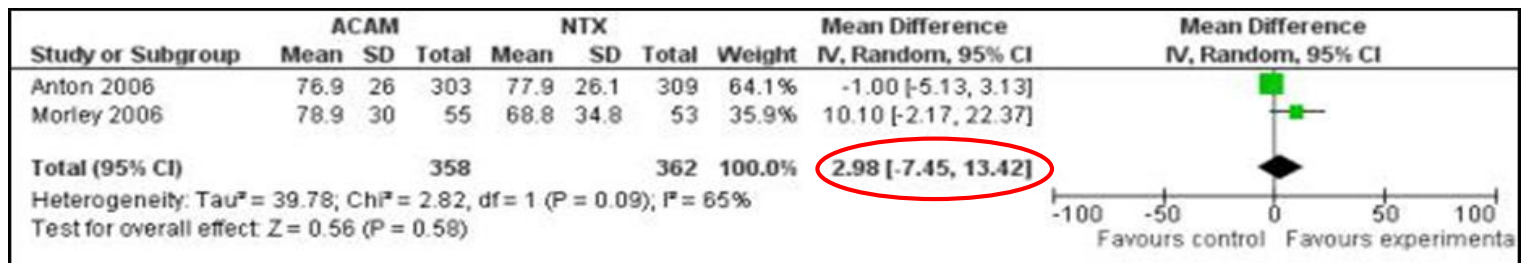


Naltrexone vs Acamprosate

Return to any drinking



Cumulative abstinence duration



Pas de différence statistiquement significative

Méta-analyse Cochrane: Acamprosate for alcohol dependence. Rösner et al 2011



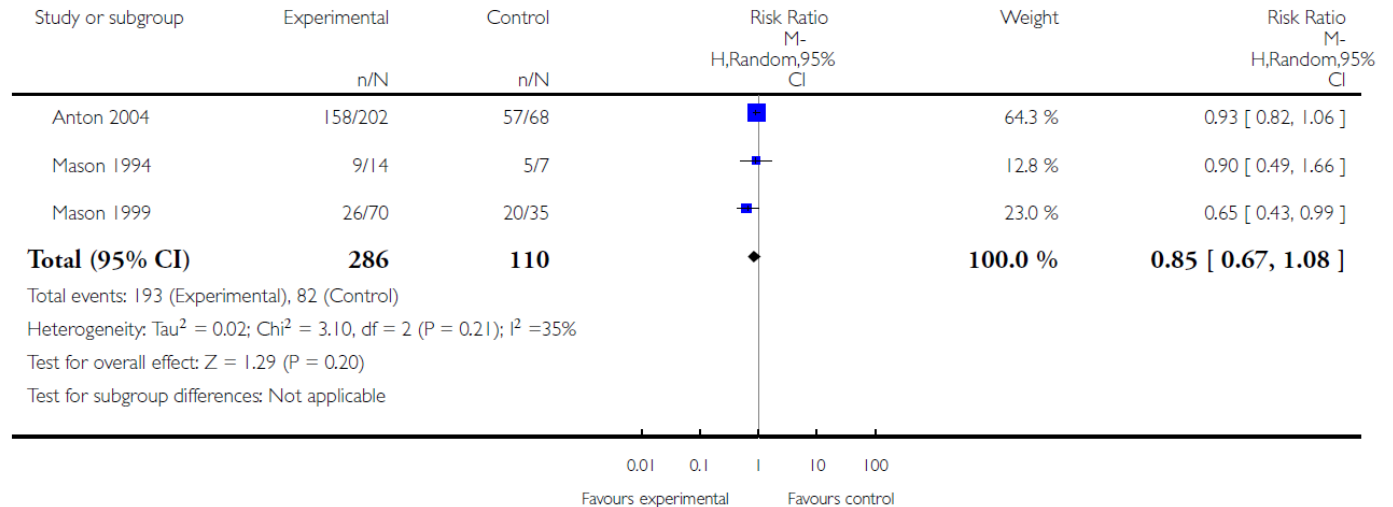
Comparaison nalméfène versus placebo: return to heavy drinking

Analysis 6.1. Comparison 6 NMF versus PBO, Outcome 1 Return to heavy drinking.

Review: Opioid antagonists for alcohol dependence

Comparison: 6 NMF versus PBO



Outcome: 1 Return to heavy drinking



AMM: réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé

Nalméfène SELINCRO

Essais cliniques comparatifs nalméfène versus placebo randomisés en double aveugle (selon réf. 3)

Essais	Nombre de patients	Traitements comparés	Durée (mois)	Arrêts prématurés	Journées de consommation élevée en jours par mois		Quantité d'alcool en grammes par jour	
					à l'inclusion	différence en fin d'essai	à l'inclusion	différence en fin d'essai
12014A	604	<ul style="list-style-type: none"> • nalméfène • placebo 	6	48 % 26 %	 <2 jours		 5-9 g/j	
12023A	718	<ul style="list-style-type: none"> • nalméfène • placebo 	6	36 % 30 %			93 89	-57,6 -51,7
12013A	675	<ul style="list-style-type: none"> • nalméfène • placebo 	12	38 % 32 %	19 19	(a) (a)	101 100	(a) (a)

SS = différence statistiquement significative

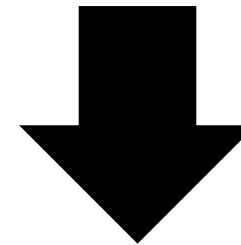
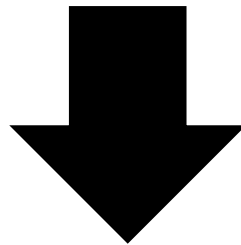
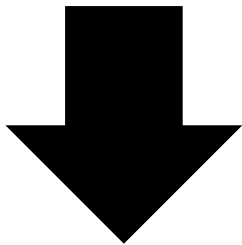
« SELINCRO doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin : chaque jour où il perçoit le risque de boire de l'alcool, la prise de Selincro doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de Selincro, il devra prendre un comprimé dès que possible. La dose maximale de Selincro est d'un comprimé par jour. »

Évolution des stratégies

Sevrage

Maintien de l'abstinence

Diminution de la consommation



1970-80

1980-2000

2010→

Benzodiazépines
Méprobamate
Clonidine
B-bloquants
Antiépileptiques
Neuroleptiques...

↑
1977
Disulfirame

↑
1987
Acamprosate

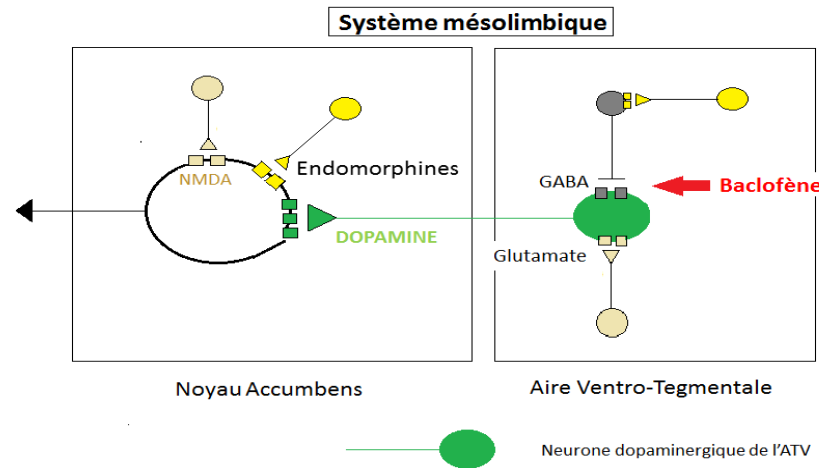
↑
1996
Naltrexone

↑
2013
Nalméfène

↑
2014
RTU Baclofène

Baclofène LIORESAL et génériques

- Agoniste des récepteurs GABA-B centraux et périphériques



➔ **Effet anti-craving** (à doses plus élevées que dans la spasticité)

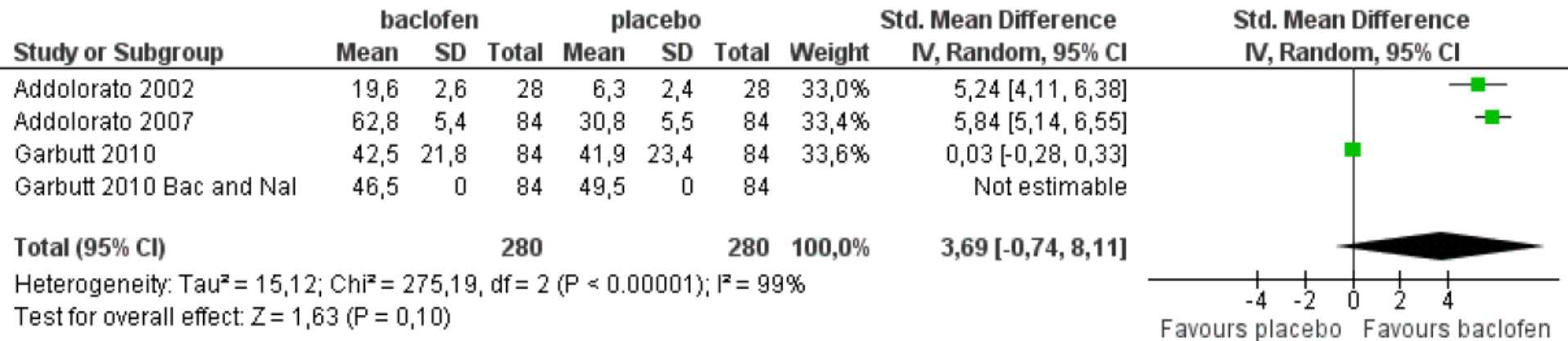
- RTU depuis le 17/03/14
 - Aide au maintien de l'abstinence après sevrage
 - Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation chez des patients à haut risque.

Baclofène

□ A faibles doses:

Efficacy of baclofen on abstinence and craving in alcohol-dependant patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lesouef et al 2014

Forest-Plot of randomized controlled trials for cumulative abstinent days with the use of baclofen (random effects model).



□ A doses élevés: 3 études rétrospectives non comparatives

▣ Attrition ++++

□ Essais Bacloville (320 patients) et Apladir (316 patients) : quels résultats?

Baclofène LIORESAL et génériques

□ Suivi national de PV

■ **El neurologiques +++**

- Effets sédatifs, troubles du sommeil, vertiges, troubles sensoriels, sensitifs, céphalées...
- Abaissement du seuil épileptogène

■ **El psychiatriques ++**

- Troubles dépressifs, suicides (4 en 2014) ... pas de dose-dépendance
- Syndrome confusionnel, hallucinations, troubles anxieux...
- Effets dysphoriques liés à l'arrêt de l'alcool? Biais?

■ **El gastro-intestinaux**

■ **El musculosqueletiques**

■ **Signal: Syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal**

Conclusion : Promesses tenues?

- **Prise en charge du sevrage?**
 - Benzodiazépines
- **Abstinence totale?**
 - Acamprosate et naltrexone bien évalués mais efficacité faible
 - Baclofène pas d'efficacité démontrée
- **Réduction de la consommation?**
 - Nalméfène efficacité négligeable et transposition à la vie réelle difficile
 - Baclofène pas d'efficacité démontrée
- **En vie réelle? Réduction de la morbi-mortalité?**