

JEUDI 12 DÉCEMBRE 2013  
ALPHA-PALMIERS, LAUSANNE

# ET SI LES NEUROSCIENCES ÉTAIENT UTILES À LA PRATIQUE?

i r e m a

■ formation ■ recherche ■ conseil  
en addictologie

 **COROMA**  
Collège Romand de Médecine de l'Addiction

**GREAA**  
Généralistes Romands de l'Addiction

*Dr Ghazi Kardous  
Chef de Clinique Alcoologie  
CHUV*





come lend a hand at  
[www.emieshouseofwhoopass.com](http://www.emieshouseofwhoopass.com)

# Neurochimie de l'alcool

- ▣ Effets sur systèmes
  - ▣ GABA
  - ▣ Glutamatergique
  - ▣ Dopaminergique
  - ▣ Opioidergique



**OBSERVANCE THERAPEUTIQUE**

**NALTREXONE**

INHIBITION  
CONTROLE  
MOTIVATION

**ACAMPROSATE**

**PREVENTION RECHUTE**

RECOMPENSE

**ONDANSETRON**

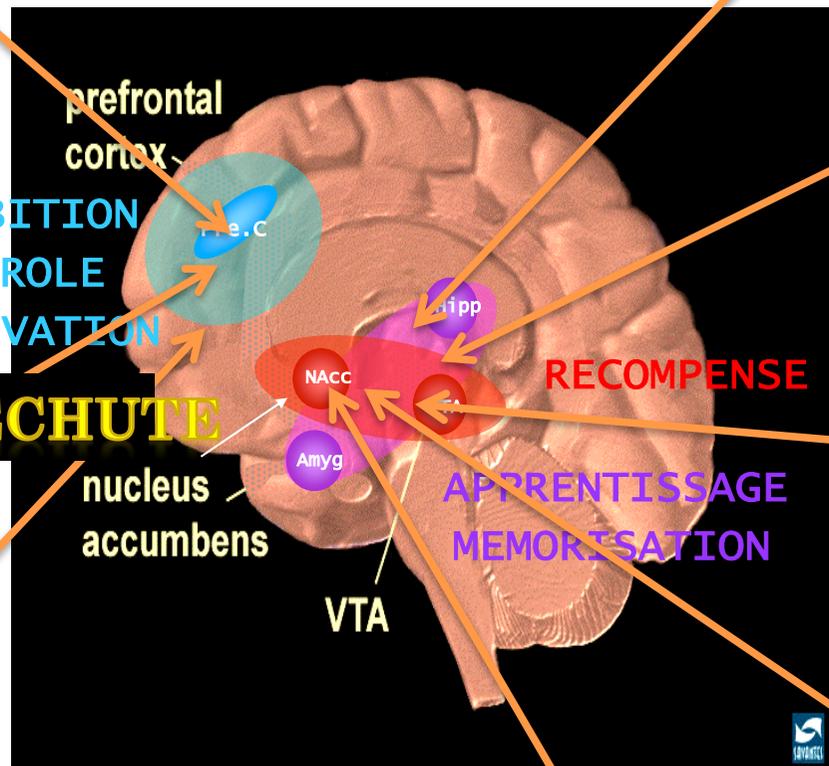
nucleus  
accumbens

APPRENTISSAGE  
MEMORISATION

**TOPIRAMATE**

**MOTIVATION CHANGEMENT**

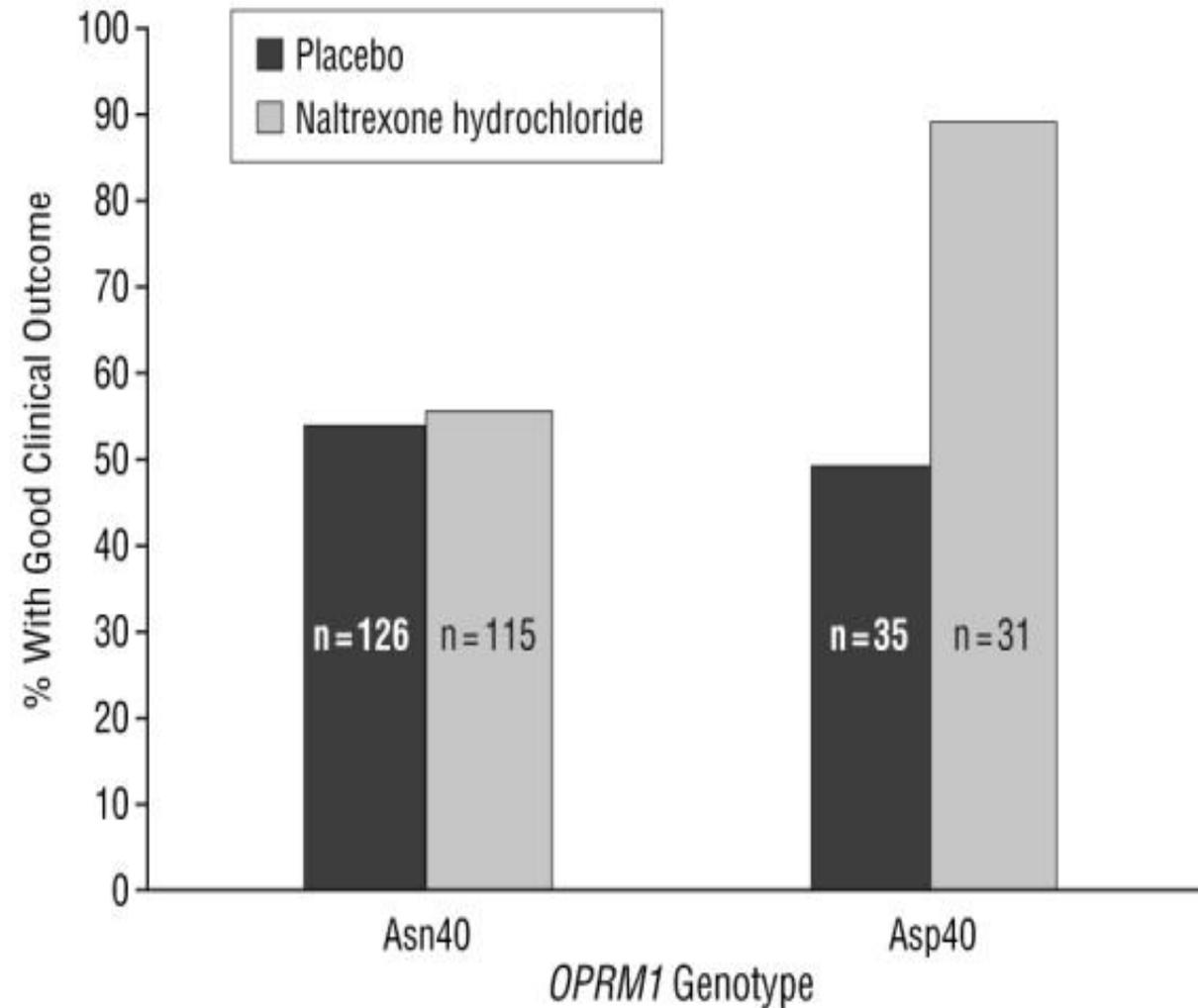
**NALMEFENE**



# NALTREXONE

- ▣ 50 RCTs, 7'793 participants
- ▣ Diminue de 17 % le risque de consommer excessivement par rapport au groupe contrôle et augmente de 4% les jours sans consommation
- ▣ Effets secondaires +
- ▣ Effet augmenté chez les sujets avec histoire familiale d'alcoolisme
- ▣ Effet lié à l'observance thérapeutique
- ▣ Efficace plutôt pour les « reward cravers »
- ▣ Répondeurs à la naltrexone

# Effet augmenté chez les porteurs du récepteur opioïde G-allèle Asp40



Anton RF et al, Arch Gen Psych, 2008

# ACAMPROSATE

- ❑ 24 RCT, 6'915 participants
- ❑ Par rapport au groupe placebo, diminue de 14 % le risque de consommer et augmente la durée de l'abstinence de 11 jours
- ❑ Réduit l'activité des récepteurs NMDA
- ❑ Ne diminue pas la consommation en cas de rechute
- ❑ Génotype GATA4 associé à une réponse acamprosate

# MATCHING

- ❑ Hypothèse : consommation « de soulagement » associée à un trouble glutamatergique qui répond à l'acamprosate.
- ❑ Consommation « de récompense » associée à des troubles dopaminergiques et opioergiques qui répondent à la naltrexone.

# BACLOFÈNE

- ❑ Analogue du GABA, agoniste du récepteur GABA-B.
- ❑ Effet antispastique, antinociceptif, anxiolytique.
- ❑ Effets indésirables fréquents: fatigue, somnolence, insomnie, nausées/ vomissements, vertiges, altérations sensorielles, troubles sexuels, paresthésies, dépression, perte de poids.

## TROIS ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

- 28 patients. Baclofène 30 mg/j vs placebo. 1 mois.
  - 70 % abstinents sous baclofène vs 21 %
- 84 patients cirrhotiques. Baclofène 30 mg/j vs placebo 3 mois
  - Rechutes = 45 % sous PCB vs 19 %
- 80 patients. Baclofène 30 mg/j vs placebo 3 mois
  - Pas de différence significative sur les critères de consommation.

# BACLOFÈNE

- ❑ Données insuffisantes pour conclure quant au rapport bénéfice / risque du baclofène dans la prévention de la rechute chez les patients alcoolo-dépendants.
- ❑ Pas de données probantes sur une aide à la diminution de consommation.
- ❑ Utilisable en 3ème intention, off-label après analyse soigneuse du rapport risque bénéfice

## Nalmefene

Antagoniste des opiacés

4 études cliniques

3 premières études contradictoires.

**Karhuvaara S, 2007**

403 patients. Traitement à la demande en cas de consommation imminente. Nalméfène 10 à 40 mg/j vs PCB. 28 semaines.

Diminution plus importante de la consommation dans le groupe nalméfène.

**3 autres études internationales terminées.** Résultats en attente, mais positives. Diminution de 50 % de la consommation d'alcool à 6 mois, 60 % à 1 an.

Demande d'AMM européenne.

## **Topiramate** (Epitomax, Topiramate)

Antiépileptique GABAergique

3 études contrôlées.

150, 371, 155 patients inclus. 3 mois.

Topiramate > PCB

Différences cliniquement limitées

### **Méta-analyse** (Arbaizar B, 2010) :

Réduit le % de jours de forte consommation = 23,2 %

Augmente le nombre de jours d'abstinence = 2,9 jours

Comparaison à la naltrexone dans 2 essais : pas de différence significative entre les 2 groupes N et T.



## **Ondansetron** (Zophren, Ondansetron)

Antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine.  
Indication = antiémétique au cours des chimiothérapies et en post-op.

3 essais cliniques

Sellers EM, 1994 : 71 hommes. 6 semaines

Diminution de conso à la limite de la significativité.

Devient significatif après exclusion des patients ayant les conso les plus fortes (> 10 v/j).

Johnson BA, 2000.

271 patients. 3 posologies + TCC. 11 semaines.

**Les patients ayant un alcoolisme à début précoce ont diminué significativement leur consommation par rapport au PCB.**



## **Ondansetron** (Zophren, Ondansetron)

La ré-analyse des données a montré que les patients de type B selon Babor (72 % d'alcoolisme à début précoce) répondaient à l'ondansetron, mais pas les patients de type A (67 % d'alcoolisme à début tardif) (Roache JD, 2008).

+ autre étude dans le sens d'une efficacité chez les patients présentant des génotypes particuliers : polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT) (Johnson BA, 2011).

Ondansetron + naltrexone > PCB chez 20 patients présentant un alcoolisme à début précoce (Johnson BA, 2000).



## Critères potentiels de matching

PREDICT study. Mann K, 2009

Hypothèse : conso « de soulagement » associée à un trouble glutamatergique qui répond à l'acamprosate.

Conso « de récompense » associée à des troubles dopaminergiques et opioergiques qui répondent à la naltrexone.

Objectif : comparer acamprosate, naltrexone et PCB.

Typage réalisé par tests psychométriques et IRM fonctionnelle + TEP.

Un certain nombre de molécules ont fait l'objet de publications sur la modification de consommation d'alcool.

Ces études sont souvent limitées, les résultats cliniquement modestes.

Mais certaines ouvrent des perspectives intéressantes dans différents domaines :

- ❑ Meilleure efficacité sur la consommation
- ❑ Changement de paradigme concernant les objectifs et les modalités du traitement : réduction vs abstinence, traitement à la demande, **choix de la molécule guidée par des critères objectifs**, psycho-sociaux mais surtout biologiques, génétiques...(matching)



## CONCLUSIONS

- ❑ Vers un traitement de l'alcoolisme fondé sur les preuves
- ❑ Faiblesse des preuves, effet placebo, groupe contrôle
- ❑ Matching fondé sur génotype plutôt que phénotype
- ❑ Combinaison, individualisation, séquence des traitements disponibles pharmacologique et psychothérapique
- ❑ Culture de l'échec relatif du traitement des maladies chroniques



## OBJECTIFS DES ATELIERS :

- Traiter les deux questions suivantes
  - 1- Quels sont l'intérêt et l'utilité des recherches en neurosciences dans votre domaine d'intervention, dans votre pratique professionnelle ?
  - 2- Quelles orientations pourraient prendre la recherche pour vous être utile ?

