

De Medscape France

Les médicaments de la dépendance à l'alcool, quelles actualités ?

Auteur : Aude Lecrubier

Imprimer | Envoyer | Commenter | Facebook | Twitter | Viadeo

13 janvier 2012

Nancy, France- Au cours de la [Semaine médicale de Lorraine](#), le **Pr François Paille** (médecin addictologue et alcoologue, Secrétaire général de la **Fédération Française d'Addictologie (FFA)**, Président du **Collège Professionnel des Acteurs de l'Addictologie Hospitalière (COPA AH)**, responsable de l'équipe de liaison en Alcoologie du CHU de Nancy) a fait le tour des médicaments de la dépendance à l'alcool actuellement disponibles et en cours d'évaluation [1].

Dans les pays d'Europe occidentale et en Amérique du Nord, approximativement 10% des hommes et 5% des femmes souffrent d'une dépendance à l'alcool selon les critères de l'Association américaine de psychiatrie.

La dépendance à l'alcool est définie par la survenue simultanée pour un individu de trois parmi les sept critères suivants:

- Tolérance augmentée.
- Symptômes de sevrage (tremblements, anxiété, sudations, épilepsie à l'arrêt de l'alcool).
- Difficultés à contrôler la quantité d'alcool consommé.
- Préoccupations liées à l'approvisionnement en alcool.
- Désir persistant et infructueux de diminuer ou d'interrompre la consommation.
- Répercussions négatives de l'alcool sur les loisirs et la vie sociale.
- Consommation persistante malgré des problèmes de santé physique ou psychique.

La plupart du temps, la prise en charge addictologique associe une prise en charge médicamenteuse et une prise en charge psychosociale des patients.

Médicaments autorisés : une efficacité limitée mais une efficacité tout de même

Actuellement, trois médicaments sont autorisés en France: deux diminuent l'envie de boire, l'acamprosate (Campral®) et la naltrexone (Nemexin®, Revia®), le troisième, le disulfirame (Antabus®, Espéral®), a un effet antabuse.

L'acamprosate et la naltrexone diminuent la consommation d'alcool d'environ 25%

L'acamprosate (Campral®) est un analogue de la taurine, un acide aminé présent dans le cerveau. « Son mécanisme d'action n'est pas connu mais il est probablement GABAergique. Nous pensons qu'il agit sur les alcoolisations de soulagement. Il ne bloque par tellement le plaisir associé à la consommation d'alcool mais plutôt la consommation liée à la gestion de difficultés », a expliqué François Paille.

En revanche, la naltrexone (Nemexin®) bloque plutôt « l'effet récompensant de l'alcool ».

Depuis une vingtaine d'année, la littérature sur les médicaments de la dépendance à l'alcool abonde. Récemment, une méta-analyse de la revue *Cochrane* sur 24 études et près de 7000 patients a montré que, par rapport au placebo, l'acamprosate diminuait d'environ 24% le risque de consommation d'alcool quelle qu'elle soit (statistiquement significatif) [2].

« Cela correspond à 9 patients à traiter pour avoir une abstinence supplémentaire. Ce chiffre est très faible mais cela ne viendrait à l'idée de personne de ne pas prescrire d'aspirine pour prévenir un accident cardiovasculaire or il faut traiter environ une quarantaine de patients pour éviter un événement. En termes de santé publique, même si ces médicaments n'ont pas une efficacité miraculeuse, foudroyante, elle est infiniment supérieure à ce qui est obtenu avec les traitements de prévention cardiovasculaire de type hypertension ou antiagrégants. Dans une patientèle, le nombre est peu important mais, sur un million, un million et demi de dépendants, cela commence à prendre un vrai sens », a commenté l'orateur.

En ce qui concerne la tolérance de l'acamprosate, elle est globalement bonne. Le seul effet indésirable gênant est la diarrhée qui est dose-dépendante mais qui disparaît la plupart du temps même si le traitement n'est pas arrêté.

A ce jour, aucun facteur pronostique n'a été validé. « Nous n'avons pas réussi à individualiser des profils de patients qui seraient plus ou moins répondeurs à l'acamprosate », a noté le Pr. Paille.

De son côté, la naltrexone est un antagoniste des opiacés. « C'est donc probablement en bloquant l'effet récompensant de l'alcool, donc chez les gens qui recherchent l'agrément, le plaisir de consommer, que ce produit pourrait être le plus efficace ».

Là aussi, une méta-analyse publiée en 2010 à partir de 50 études sur près de 8000 patients a montré une diminution du risque de forte consommation par rapport au placebo de l'ordre de 27%. En outre, le nombre global de jours de consommation et la quantité d'alcool consommé diminuaient. En revanche, le médicament ne semblait pas avoir d'effets sur la reprise du premier verre, quelle qu'en soit la quantité [3].

Les effets secondaires de la naltrexone sont les troubles digestifs, la somnolence, et les problèmes de cytolyse.

De même que pour l'acamprosate, aucun profil de patients « meilleurs répondeurs » n'a pu être identifié.

Outre-atlantique, une forme de naltrexone retard (une injection par mois) a reçu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis fin 2010. Elle présente un intérêt dans l'observance. « C'est infiniment plus simple que l'acamprosate qu'il faut prendre en 3 prises par jour ce qui n'est pas très simple sur 6 mois à un an pour des patients qui ne sont pas réputés pour la qualité de leur observance », a souligné l'intervenant. Malheureusement, les

données d'efficacité sont mauvaises. Aucune demande d'AMM n'a donc été déposée en France.

« Globalement, les deux médicaments ne sont pas mal supportés. Ils sont utilisés en traitements adjuvants de la psychothérapie et nous les prescrivons sur nos critères propres. Ils n'ont pas une efficacité foudroyante mais, en termes de santé publique, ils peuvent rendre des services non négligeables », a indiqué l'orateur.

Sur la question de l'intérêt d'associer l'acamprosate et le naltrexone, François Paille répond : « J'ai longtemps pensé que nous allions associer ces molécules aux mécanismes d'action différents comme pour l'hépatite et le SIDA mais cela ne présente pas d'intérêt. De même, nous n'avons pas observé de différence en fonction du type de psychothérapie employée ».

Disulfirame : l'effet antabuse

Le troisième médicament autorisé en France, le disulfirame (Esperal®) va générer une réaction antabuse. Lorsque le patient prend son traitement et qu'il consomme de l'alcool, il va être victime d'une réaction désagréable (malaise, anxiété, troubles neurovégétatifs, hypotension artérielle).

« Je rappelle que l'hypotension artérielle peut être importante avec malaise, voire collapsus, et qu'il faut manier ce traitement avec un peu de prudence. Il faut expliquer au patient ce qui peut se passer. C'est d'ailleurs comme cela qu'il marche. Il n'a pas un effet pharmacologique net, clair, isolé, sur l'abstinence mais il marche surtout sur le psychologique. Le patient sait qu'il va faire un malaise s'il boit sur le médicament et cela va l'aider à ne pas consommer. Le problème principal est que les malades savent très bien que s'ils ont envie de boire, il suffit d'arrêter le traitement. C'est pour cette raison que toutes les études montrent que le médicament est plus efficace s'il est pris sous supervision », a précisé la Pr. Paille.

Autre inconvénient de ce médicament, des effets secondaires qui ne sont pas très fréquents mais qui, sur des traitements relativement longs, de plusieurs mois, voire plusieurs années, peuvent parfois être graves (hépatite, troubles neuropsychiatriques, névrite optique ou névropathies).

« Nous utilisons ce médicament de moins en moins mais, il peut encore rendre des services dans certains cas particuliers, notamment chez les patients qui ont pris du disulfirame dans le passé, qui ont rechuté, et qui disent que le médicament leur avait rendu service », a souligné le clinicien.

Médicaments en cours d'évaluation : quelles attentes ?

A côté des médicaments autorisés, trois autres molécules sont en cours d'évaluation ou sont déjà utilisés : le très médiatisé baclofène (Lioréal®), le nalméphène dont une demande d'AMM devrait être déposée début 2012 et le GHB qui semble intéressant mais dont l'usage peut être détourné.

Baclofène : enfin des études contrôlées en double aveugle en perspective

Le baclofène, à l'origine commercialisé sous le nom de Lioréal® (Novartis), est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il appartient à la classe des myorelaxants.

Le point de départ de l'épopée médiatique autour de cette molécule est la publication par notre confrère **Olivier Ameisen** en 2005 de son cas personnel, puis de [son ouvrage « Le dernier verre » en 2008](#) évoquant l'efficacité du baclofène à haute dose dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Le rationnel : le fait de stimuler les récepteurs GABA-B pourrait permettre de diminuer la libération de dopamine et donc le plaisir lié à la consommation d'alcool.

« L'Afssaps considère qu'il y a actuellement à peu près 20 000 prescriptions de baclofène en France. L'inconvénient est qu'en contrepartie, nous n'avons pratiquement pas d'études qui permettent de valider le rapport bénéfice-risque de ce médicament », a souligné le Pr. Paille.

Trois essais cliniques contrôlés sur un faible nombre de patients ont été publiés à ce jour et présentent des résultats contradictoires. Deux d'entre eux ont été réalisés par **Addolorato G** et coll. (Institut de médecine interne, Université catholique de Rome, Italie) en 2002 sur 28 patients [4] et en 2007 sur 24 patients [5] avec des résultats très intéressants chez les patients cirrhotiques et un troisième de **Garbutt JC.** et coll. (Département de psychiatrie et Centre Bowles des études sur l'alcool, Université de Caroline du Nord, Chapel Hill) en 2010 sur 180 patients qui ne montre pas de différence significative entre le baclofène et le placebo [6]. En parallèle, 3 cas cliniques [7][8][9] et quelques études de cohortes, dont l'une du psychiatre **Renaud de Beaurepaire** (Chef du service de psychiatrie, Groupe hospitalier Paul Guiraud, Villejuif) [10], une autre du **Dr. Laurent Rigal** (Département de Médecine Générale, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine) [11] et une du **Dr Philippe Jaury** [12] (Département de Médecine Générale, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine) donnent des résultats encourageants.

« Ce que nous pouvons dire sur ces études, c'est que les doses de baclofène utilisées sont très élevées et n'ont rien à voir avec les doses de l'AMM qui oscillent entre 30 et 75 mg puisque dans l'étude menée par Renaud de Beaurepaire la dose moyenne est de 150 mg et dans celle menée par Philippe Jaury, la dose moyenne est autour de 130 mg. De plus, ce sont des études de cohortes et non des études contrôlées. **Dans la série de Renaud de Beaurepaire, nous observons 38% d'efficacité en intention de traiter à 3 mois chez des patients motivés, demandeurs et très informés. Si 38% d'efficacité est la réalité, c'est intéressant mais, comme les études sont réalisées en ouvert, nous pouvons nous demander si cela représente vraiment la réalité** », a commenté le spécialiste en addictologie.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables sont très fréquents à ces posologies très élevées (fatigue, somnolence, insomnie, nausées/vomissements, vertiges, altérations sensorielles, troubles sexuels, paresthésie, dépression, perte de poids). « **Aucun, effet indésirable grave direct n'a été relevé, toutefois, des chutes ayant entraîné des décès ont été rapportées et il n'est pas impossible qu'elles aient été associées à la prise du médicament. L'effet le plus fréquent est un syndrome de sédation important aux posologies très élevées. Au-dessus de 150-200 mg, une activité classique comme la conduite automobile devient impossible** », a spécifié l'orateur.

D'après l'expert, les données sont encore insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque du médicament. Son positionnement rejoint celui de la **Société Française d'Alcoologie** : il n'est pas encore possible d'utiliser ce médicament en routine car la tolérance n'est pas parfaite. « **Tant que nous sommes dans le cadre de cohortes très encadrées avec des patients très motivés, le risque est limité mais, le jour où le**

baclofène sera disponible à l'échelle de la population, j'ai peur d'observer une dérive des indications et des observances farfelues comme pour le Médiator®. Or, le risque d'effets indésirables est là », a-t-il remarqué.

En pratique, François Paille ne voit pas d'obstacle à utiliser le baclofène en cas d'échec des thérapeutiques validées, en 2ème ou 3ème intention hors AMM après une analyse soigneuse du rapport bénéfice/risque chez chaque patient, après une information soigneuse et écrite du patient, et après avoir inscrit la mention « non remboursable » sur l'ordonnance.

Bonne nouvelle : deux essais cliniques contrôlés, randomisés et réalisés en double aveugle contre placebo sont en préparation en France. L'un, sera piloté par Philippe Joury et le deuxième sera réalisé sous l'égide du **Pr Michel Detilleux** (Unité fonctionnelle de médecine interne et centre de références des maladies rares, hôpital Cochin, Paris).

Le premier essai devrait débuter en 2012. Il inclura 300 patients ayant un problème avec l'alcool, recrutés dans des cabinets de ville. Les patients, sevrés ou non, débiteront à la dose de 15 mg/j qui sera augmentée progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance. La dose maximale sera de 300 mg/j. Philippe Jaury estime, d'après son étude rétrospective préliminaire effectuée auprès d'environ 130 patients, que près de la moitié des répondeurs pourraient être abstinents au terme d'un an de traitement avec des doses moyennes de 120 à 130 mg/j.

Dans le deuxième essai, des patients hospitalisés pour une alcoolodépendance seront traités par 90 mg et probablement 120 mg de baclofène après un sevrage de 8 à 15 jours et le maintien de l'abstinence sera évalué après 3 mois.

Le nalméfène : une AMM en 2012 ?

Une demande d'AMM européenne devrait être déposée début 2012 pour le nalméfène qui est, comme le disulfirame, un antagoniste des opiacés.

« Des études, notamment une étude finlandaise [13] ont permis de changer de paradigme et de proposer un traitement à la demande. Si le patient n'a pas envie de boire, il ne prend rien, s'il a envie, il prend un médicament. Ces études semblent montrer une diminution des jours de forte consommation d'environ 50% à 6 mois, et de 60% à un an », a souligné le Pr Paille.

« Avec le baclofène et le nalméfène, nous sommes dans un changement de paradigme. Nous allons, peut-être, évoluer du dogme d'abstinence totale et définitive à la possibilité de diminuer la consommation pour diminuer les risques associés. C'est une forme de révolution qu'il va nous falloir encore deux ou trois ans pour assimiler et valider car pour l'instant nous n'en sommes qu'au stade des études préliminaires », a-t-il ajouté.

Des réserves sur le GHB

Le GHB (acide 4-hydroxybutanoïque ou gamma-hydroxybutyrate) est commercialisé dans la narcolepsie cataplexique mais il dispose également d'une AMM en Italie et en Autriche dans le traitement de la dépendance, à la fois dans le sevrage et la prévention de la rechute. Ces AMM reposent sur de nombreuses études de petite taille.

Une méta-analyse de 13 essais randomisés sur la prévention de la rechute de patients alcoolo-dépendants a montré que le GHB 50 mg était supérieur au placebo avec un RR impressionnant : 5 fois plus de chance d'être abstinent sous GHB que sous placebo [14].

« Ce résultat interpelle. Le produit paraît séduisant. Il devra être validé par des études internationales de plus grande ampleur dont l'une va débuter en 2012 à laquelle la France participera. Le problème de fond est que le GHB est aussi une drogue de rue bon marché. Le produit sous forme liquide a été incriminé dans des affaires de viols car il est très sédatif. Pour cette raison, le laboratoire va reprendre les études avec une forme solide. Le GHB paraît intéressant mais il a un profil un peu embêtant qu'il va falloir étudier de près », a commenté François Paille.

A la recherche de nouveaux critères d'indication

« Nous recherchons désormais des critères d'indication et de personnalisation des traitements », a noté le Pr Paille.

En 2000, un essai contrôlé, randomisé sur 271 patients mené par Johnson BA et coll. (Département de Psychiatrie, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Etats-Unis) et publié dans le *JAMA* a montré une certaine efficacité de l'agent sérotoninergique, ondansetron, (Zophren®, Ondansetron®) sur un profil de patients souffrant d'alcoolisme à début précoce [16]. Chez les patients atteints d'un alcoolisme à début précoce qui recevaient 1, 4, ou 16 mg/kg 2x/j d'ondansetron, le nombre de verres par jour diminuait de façon significative par rapport au groupe placebo (1,89, 1,56, et 1,87 vs 3,30; $p = 0,03$, $P = 0,001$, et $p = 0,02$, respectivement) tout comme le nombre de verres par jour d'alcool consommé (4,75, 4,28, et 5,18 vs 6,90; $p = 0,03$, $p = 0,004$, et $p = 0,03$, respectivement). « Ces résultats ouvrent la piste des critères génétiques », a commenté François Paille.

Parallèlement, plusieurs études suggèrent que la pharmacogénomique pourrait aider à cibler les patients qui bénéficieraient le plus des traitements de l'alcoolo-dépendance. Une étude sur l'acamprosate et la naltrexone a montré que les polymorphismes des gènes DRD2, GABRA6 et GABRB2 qui codent pour les récepteurs de la dopamine ou pour les récepteurs du GABA étaient associés à une réduction des envies irrésistibles de boire [17].

En revanche, aucun travail n'a pu prouver que les facteurs psychosociaux semblaient influencer la réponse aux traitements.

Enfin, selon l'expert nancéen, l'étude des liens entre l'efficacité de certains médicaments et les données de neuro-imagerie sont une voie de recherche intéressante.

« Trouver des critères d'indication et revoir le dogme d'abstinence, voilà les questions qui agitent aujourd'hui la communauté », a conclu François Paille.

Extrait du web par www.baclofene.com

<http://www.medscape.fr/humeur/articles/1339933/>