



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
le 16/05/2024 à Poitiers
par **Madame MANGANO Simona**

Revue de littérature : Efficacité du Nalmefene dans la réduction de la consommation de l'alcool chez les patients dépendants à l'alcool

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur JAAFARI Nematollah

Membres : Monsieur le Docteur FRECHE Bernard, Professeur Associé de Médecine Générale
Madame la Docteure COUDERT Anne-Lore

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BESNIER Marc, Chef de clinique

Faculté de Médecine et de Pharmacie

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLIVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

Assesseur L.AS et 1^{er} cycle

- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologie
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie –

Assesseur 3^e cycle

- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNEAU Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

PRÉAMBULE

Depuis ma découverte de l'addictologie, j'ai un grand intérêt pour cette spécialité. Lorsque ma collègue Sarah Bakkal m'a évoqué l'idée de travailler autour de la Varenicline dans le sevrage tabagique, c'est donc avec plaisir que je lui ai proposé de rejoindre le projet. Lors du travail préliminaire de revue littéraire, nous avons réalisé qu'une telle étude avait déjà été publiée.

Souhaitant rester dans la thématique de l'addictologie, nous nous sommes finalement tournées vers l'étude de l'efficacité du Nalméfène pour la réduction de la consommation d'alcool.

Ce travail est justifié par les constats suivants :

Avec plus du 33 % d'hommes et du 14 % de femmes qui présentent un usage à risque ou un mésusage de l'alcool en France, la dépendance à l'alcool est une problématique récurrente en consultation de médecine générale.

Il m'est arrivé à plusieurs reprises au cours de mon internat de prendre en charge des patients souffrant de complications graves en lien avec des consommations alcooliques aiguës répétées. J'ai été frappée par l'impact de l'alcoolisme dans la vie de ces patients (santé, vie professionnelle, relations personnelles...).

Dès lors, j'ai souhaité me renseigner pour mieux prendre en charge cette addiction.

Or, d'après mon expérience personnelle, il apparaît que le Nalméfène est peu prescrit en médecine générale. Les causes me semblent être le manque de

connaissances, ou bien une réticence concernant ce traitement. Cela m'a donc amenée à la réflexion suivante : ces idées reçues sont-elles justifiées ?

Ce travail avait donc pour but d'évaluer un traitement qui pourrait permettre aux médecins généralistes d'améliorer la qualité de vie des patients alcoolodépendants.

Cette thèse est structurée autour de trois thèmes principaux :

D'une part, elle s'intéresse à la physiopathologie du Nalméfène: quels sont les fondements théoriques de son utilisation, et quels sont les mécanismes physiopathologiques intéressants dans un contexte d'addiction à l'alcool ?

D'autre part, une revue de littérature est réalisée, permettant l'analyse d'essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité du Nalméfène versus placebo.

Pour finir, l'objectif secondaire de cette thèse est de recenser les effets indésirables du traitement par Nalméfène, afin d'avoir une première idée du rapport bénéfice/risque d'un tel traitement.

La méthode utilisée est une revue systématique de la littérature.

C'est un plaisir d'apporter ma contribution à ce domaine d'étude important.

J'espère que ce travail apportera une meilleure compréhension du rôle du Nalméfène dans la réduction de la consommation d'alcool.

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES :

HDD: Heavy drinking days

TAC: Total alcohol consumption

GGT: Gamma glutamyl transferase

ALAT: Alanine aspartate aminotransferase

RSDRL: response shift Drinking response level

RLDRL: response low dinking response level

TAC70: diminution de la TAC de 70 %

MMRM: mixed model repeated measures

ANCOVA: analyse de coverance

RCIWAA: Revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol

DRLR: Drinking risk level response

CGI-S: Clinical Global Impression - Severity of Illness

CGI-I: Clinical Global Impression - Improvement of Illness

ADS: Alcohol Dependence Scale

DIC: Drinker Inventory of Consequences

REMERCIEMENTS:

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue et guidée tout au long de ce projet, en particulier :

Mon Directeur de thèse, Dr Besnier Marc pour ses excellents conseils et ses encouragements, ainsi que pour avoir consacré un temps précieux à la direction et la correction de cette thèse.

Au Pr Jaafari pour avoir accepté sans hésitation d'en présider le jury.

À Dr Anne Lore Coudert, une personne exceptionnelle que j'estime du plus profond de mon cœur.

Au Pr Freche , qui m'a accueillie au sein du Département de Médecine Générale de l'Université de Poitiers. Je le remercie d'avoir suivi et soutenu mon parcours atypique depuis mon arrivée en France.

À Thomas Dinhut pour avoir débloqué notre recherche bibliographique.

À Dr Clara Blanchard pour s'être rendue disponible dans la correction de l'algorithme pour l'évaluation de risque de biais.

À Sarah Bakkal, ma co-thésarde pour la constante motivation réciproque qui nous a permis d'avancer dans cette thèse.

À la bibliothèque de l'université de Paris pour la transmission des articles introuvables et essentiels à la réalisation de la thèse.

À **mes parents**, qui ont été, qui sont et qui seront toujours à mes côtés, soutien, refuge et oxygène.

À **mon frère** qui a enfin décidé de lutter contre son aérophobie pour pouvoir assister à ma soutenance de thèse.

À **mes amis**, que je considère comme une deuxième famille en France ; je les remercie d'être toujours là.

Et surtout, à **une personne spéciale**, pour tout ce que tu as supporté pendant la rédaction de cette thèse, et pour tout ce qui nous attend.

Table des matières

PRÉAMBULE	5
Liste des abréviations.....	7
REMERCIEMENTS.....	8
Table des matières.....	10
Liste des tableau.....	12
INTRODUCTION.....	13
METHODOLOGIE	17
Choix du type d'étude.....	17
Enregistrement du Protocol de recherche.....	17
Admissibilité et sélection des articles	17
Caractérisation des études.....	21
Niveau de preuve des résultats de la revue.....	23
RESULTATS.....	24
Présentation de diagramme de flux et des résultats des ECR.....	24
Évaluation de la validité des études selon ROB2.....	29
Caractérisation des ECR et qualité de la preuve	30
DISCUSSION.....	31
Analyse des résultats principaux	31
Analyse des résultats secondaires.....	32

Comparaison à la littérature existante.....	33
Force et Faiblesses de la revue systématique.....	35
Perspectives.....	39
 CONCLUSION.....	 40
Références bibliographiques	41
 ANNEXE	 1
Annexe 1 : Caractérisation des études incluses.....	1
Annexe 2 : Détails du caractère concluant des ECR.....	1
Résumé.....	9
 SERMENT.....	 10

Liste des tableaux

Tableau 1: critères d'inclusion et d'exclusion.....	18
Tableau 2: mots-clés principaux utilisés correspondant au schéma PICO de notre étude.....	19
Tableau 3 : Signification des niveaux de preuve selon la méthode REB.....	23
Tableau 4: Description des résultats des paramètres principaux selon les études.....	26
Tableau 5: Description des résultats des paramètres secondaires selon les études.....	27
Tableau 6: Résultats de quelques paramètres secondaires particuliers à l'étude de Miyata H. et al. (2019), étude numéro	28
Tableau 7: Évaluation du risque de biais des ECRC selon l'outil RoB2 de Cochrane.....	29
Tableau 8: Caractéristiques générales des études incluses(1).....	2
Tableau 9 : Caractéristiques générales des études incluses (2).....	3
Tableau 10 : Caractéristiques des populations étudiées et paramètres évalués....	4
Tableau 11 : Description des protocole	5
Tableau 12 : Caractérisation des ECR permettant de dire s'ils sont concluant...	7

Introduction

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée en France. Il s'agit de la deuxième cause évitable en termes de morbidité et mortalité en France, après le tabagisme qui provoque 41 000 décès par an soit respectivement chez l'homme 11% de la mortalité des adultes de quinze ans et plus, et chez la femme 4% (1).

L'alcool est à tous les âges de la vie accidentogène, tératogène, cancérigène, neurotoxique, à risque cardio-vasculaire et digestif, à risque psychiatrique, et enfin social (2). Les traumatismes intentionnels ou non intentionnels, notamment ceux résultant d'accidents de la route, d'actes de violence ou de suicides, représentent une part importante de la charge de morbidité attribuable à la consommation d'alcool. (3).

Son coût social annuel est gigantesque devant les dépenses de soins mais aussi la perte de qualité de vie, de productivité, les dépenses de prévention, et de répression (1). En 2020, 23,7% des 18-75 ans dépassent les repères de consommation (33% des hommes, et 14% des femmes). En 2021, 85% des 18-75 ans ont déclaré avoir bu de l'alcool au cours de l'année, 39% consomment de l'alcool de manière hebdomadaire et 8% de manière quotidienne (4).

Depuis plusieurs décennies, les consommations hebdomadaires et quotidiennes diminuent. Cependant cela n'est pas observé si l'on regarde uniquement du côté des femmes, sur la période récente de 2017 à 2021, où la proportion de buveurs hebdomadaires reste stable (28%) et où l'on retrouve même une augmentation des alcoolisations ponctuelles importantes (API) au moins une fois dans l'année

ou dans le mois (soit plus de 6 verres chez les femmes, entre 2017 et 2021 ; données baromètre santé). En revanche, les API diminuent chez les hommes. (4).

Toute consommation d'alcool est à risque. Le risque de mortalité augmente autour ou en dessous de 100g d'alcool par semaine et le risque de morbidité cardiovasculaire augmente d'emblée sans possibilité de retrouver une dose minimale de consommation (hormis le risque d'infarctus qui diminue) (5).

On remarquera que la toxicité hépatique et l'augmentation du risque de cancer du sein peuvent apparaître dès un verre standard par jour (1).

Chez les jeunes, l'enquête ESCAPAD menée par l'OFDT en 2022 retrouve par rapport à 2017 plutôt une baisse de l'expérimentation de l'alcool avec 1/5 des jeunes de 17 ans n'ayant jamais consommé d'alcool, ainsi qu'une baisse des consommations régulières et une baisse des API (6). Quel que soit le mode de consommation d'alcool, elle demeure globalement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. (4).

Les troubles de l'usage liés à une substance sont réputés pour être difficiles à traiter étant donné qu'ils touchent au circuit de la récompense, commun à toutes les substances du quotidien. Or, plus la récompense est forte pour une substance donnée, plus les récompenses pour les autres substances sont faibles en comparaison.

Le circuit de la récompense est alors perturbé. On définit ainsi une substance addictive à l'intensité de sa récompense. (7). L'écart de perception entre une personne consommant de l'alcool de manière récréative et une autre atteinte de troubles de l'usage est très important contrairement à d'autres drogues qui ont une connotation négative quel que soit le mode de consommation (8).

Il existe différents niveaux de relation à l'alcool : le non-usage (abstinence), l'usage à faible risque (défini par la consommation de l'équivalent ou moins de 10 verres par semaine soit sans dépasser 2 verres par jour en comptant 2 jours d'abstinence dans la semaine, repères établis en 2017 par Santé publique France et l'InCa), et le mésusage. (3).

Les troubles de l'usage de l'alcool (ou mésusage) comprennent trois niveaux de catégories : l'usage à risque (entraînant un risque de dommages physiques, psychiques ou sociaux), l'usage nocif (ayant entraîné des dommages, mais sans dépendance associée) puis la dépendance (addiction). Dans une démarche associant différents niveaux de soins, en évaluant l'aspect médical et psychosocial ; certaines méthodes sont validées pour réduire ou arrêter la consommation d'alcool. L'intervention brève, l'entretien motivationnel et les thérapies cognitivo-comportementales en sont des exemples (5).

Sur le plan médicamenteux, l'Acamprosate, la Naltrexone et le Disulfirame sont indiqués dans le maintien de l'abstinence après un sevrage ; le nalméfène est indiqué dans la réduction de la consommation alcoolique ; et enfin le baclofène (ATU depuis 2014) peut être proposé aussi bien pour l'abstinence que pour la réduction de la consommation d'alcool , si échec des autres traitements (5). Notre molécule d'intérêt, le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opioïdes. Pour être plus précis, il agit comme un antagoniste des récepteurs opioïdes mu (MOR) -et delta (DOR), de moindre façon-, et contrairement au naltrexone, il est également un agoniste partiel des récepteurs opioïdes kappa (KOR) (9). Avec le nalméfène qui combine les effets MOR antagonistes/ Kor agoniste partiel, il a été montré que la consommation d'alcool a été réduite chez les animaux dépendants et non dépendants à l'alcool (9), (10). Il semble avoir tout intérêt à être prescrit, puisque lorsqu'il permet une réduction de la consommation d'alcool, on retrouve

une réduction du risque de mortalité et une amélioration de la santé mentale (11). Le nalméfène est proposé après une période d'évaluation de la consommation de l'alcool pendant au moins deux semaines dans un objectif de réduction de la consommation d'alcool. Il doit être pris à heure fixe environ 1 à 2h de la prise habituelle de l'alcool, sans dépasser un comprimé par jour. Il obtient l'AMM européenne en février 2013 et est commercialisé en France sous le nom de SELINCRO à 18mg par comprimé. (11)

Nous avons voulu étudier l'efficacité du nalméfène par le biais de la réalisation d'une revue de littérature systématique. Le nalméfène est très prometteur étant donné qu'il est le seul à être indiqué uniquement dans la réduction de la consommation d'alcool tandis que le Baclofène a la double indication de réduire la consommation d'alcool et également pour maintenir l'abstinence (5). L'enjeu est important puisque le fait de réduire la consommation permet un bénéfice personnel sur la morbidité et la mortalité et un bénéfice sociétal (12). C'est aussi un objectif plus atteignable pour le patient et surtout plus motivant pour lui. Il est pourtant encore peu utilisé notamment en consultation de médecine générale.

La dernière revue de littérature de la Cochrane publiée en 2010 avait mis en évidence l'efficacité de la Naltrexone mais n'avait pas pu mettre en évidence l'efficacité du nalméfène au vu du faible nombre d'échantillons et de son administration en IV (13). Nous nous sommes proposées de faire l'état des lieux des études publiées depuis 2010 jusqu'au 11 /07/2023 avec l'objectif de retrouver ou non des résultats plus concluants sur l'efficacité du nalméfène.

Nous avons émis l'hypothèse de l'efficacité du Nalméfène dans la réduction de la consommation de l'alcool.

Méthodologie

Choix du type d'étude

Pour répondre à notre question de recherche, nous avons opté pour une revue systématique de la littérature inspirée de la méthode REB. Le projet REB propose une méthode de lecture et d'interprétation des ECR et de leur méta-analyse qui portent sur l'étude des effets d'un médicament donné sur une population spécifique. Cette méthode a été développée par Vaillant roussel et Al. (14).

Enregistrement du protocole de recherche

Conformément aux recommandations de la méthode REB, notre protocole de recherche a été enregistré par notre directeur de thèse dans la base de données PROSPERO (15).

Admissibilité et sélection des articles

Critères de sélection des articles

La méthode demande de sélectionner des ECR et pour cela d'effectuer les recherches de publications dans au moins les trois bases de données et registres suivants : PubMed, CENTRAL (soit Cochrane), et Embase. À cela, nous avons ajouté PsycInfo.

Pour qu'un article soit inclus dans notre sélection, il devait comporter dans son titre, son résumé ou les mots-clé au moins l'un des termes faisant partie du vocabulaire associé au nalméfène et à la consommation d'alcool. Ci-après, nous présentons les critères d'inclusion et d'exclusion (tableau 1).

Tableau 1: critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
• Articles en toutes langues • Articles publiés de janvier 2010 à juillet 2023 • Population : tout patient souffrant d'une consommation d'alcool reconnue comme « usage à risque », « usage nocif » ou « dépendance » • ECR testant la supériorité ou la non-infériorité du médicament d'intérêt par rapport au placebo ou à un comparateur actif thérapeutique dans cette indication • Études à critères PIO : HDD et TAC	• Toutes les études dont les données telles que les intervalles de confiance ou les écarts types ne sont pas disponibles. • Articles publiés avant 2010 • Tout essai clinique non randomisé, étude observationnelle, avis d'expert • Patients mineurs, femmes enceintes et patients hospitalisés

Stratégie de recherche documentaire

Le nombre de publications extraites de chaque base de données et les résultats de la sélection sont mentionnés dans la partie « Résultats » et y sont présentés sous forme de diagramme de flux. La recherche bibliographique s'est déroulée de juillet 2023 à février 2024.

Constitution des mots-clé

Pour traduire notre question de recherche en concepts de recherche, nous avons utilisé le *framework Population Intervention Control Outcome (PICO)*. Le schéma PICO de notre étude est le suivant :

- Population : tout type de patient considéré comme souffrant d'une consommation abusive d'alcool reconnue comme « usage à risque », « usage nocif » ou de « dépendance ».
- Intervention : patient sous traitement de Nalmefene
- Contrôle (comparateur) : tout autre traitement actif dans cette indication ou placebo
- Outcome (critère d'évaluation) : mesure du nombre des Heavy Drinking Days (HDD) par mois et de la Total Alcohol Consumption (TAC), soit la moyenne de la consommation totale d'alcool en g/jr.

Un HDD se définit comme la consommation en jour de ≥ 60 g d'alcool pour un homme et ≥ 40 g d'alcool pour une femme (16).

Ci-après, nous présentons des exemples de mots-clés principaux qui ont guidé notre extraction et notre sélection (tableau 2) :

Tableau 2: mots-clés principaux utilisés correspondant au schéma PICO de notre étude

	En Anglais	En Français
Population	Alcohol consumption	Consommation alcool
Intervention	Nalméfène	Nalméfène
Contrôle	Placebo, other treatment	Placebo, autre traitement
Résultat	HDD, TAC	HDD, TAC

Extraction des articles

Nous avons opté pour une équation de recherche simple composée du terme MeSh « alcohol » et du terme « Nalméfène ». Notre équation de recherche était celle-ci : ([alcohol] AND [nalméfène]). Nous avons appliqué cette équation de recherche en recherchant dans tous les champs pour la base de données Pubmed et PsycInfo, et en recherchant si ces termes étaient présents dans le titre, le résumé ou comme mots-clés pour la base de données Cochrane et Embase. Ensuite, nous avons appliqué les filtres correspondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion à la liste obtenue. Nous avons inclus les revues préexistantes afin d'identifier d'autres études éligibles.

Nous avons ensuite importé cette liste de références dans notre bibliothèque Rayyan, ce qui nous a permis de supprimer les références présentes en double. Pour obtenir la version intégrale des articles à partir de la liste des références, nous avons fait appel au service de prêt entre bibliothèques. Ainsi nous avons obtenu des documents de la bibliothèque de l'Université de Paris-Cité par courriel. Nous avons également été aidées dans la recherche bibliographique par le service d'aide à distance fourni par les bibliothécaires de l'université de Poitiers. Ces articles n'ont pas fait l'objet d'un tri par des filtres. Nous les avons inclus tels qu'obtenus dans le «pool» des articles.

Sélection des articles

Pour sélectionner les articles, nous avons suivi un processus d'étude similaire à la méthode définie par le projet REB. Nous avons évalué indépendamment les articles selon le titre, le résumé et le texte complet, et dans un deuxième temps le risque de biais pour les articles qui correspondaient aux critères recherchés. Les

divergences d'opinions entre nous ont été résolues soit par discussion entre nous, soit par la consultation de notre directeur de thèse.

Puis nous avons suivi les directives de la méthode PRISMA 2020 pour l'identification, l'évaluation de l'admissibilité et la sélection des études à inclure dans la revue systématique (PRISMA). Cette méthode peut être utilisée pour les revues systématiques ou pour les meta-analyses (17).

En utilisant cette méthode, nous avons ensuite fait un premier tri selon le titre et le résumé de l'article qui nous permettait rapidement de décider si l'article était hors sujet. Ensuite, nous avons retiré les articles qui étaient introuvables. Notre démarche et les résultats obtenus sont présentés à la section « Résultats » de notre travail de recherche sous forme de flow chart construit sur le modèle PRISMA 2020.

Ensuite, conformément à la méthode REB, nous avons collecté les données (caractéristiques générales de l'essai, des patients, intervention, comparateur, résultats principaux et secondaires) pour chaque ECR éligible. Nous présenterons les données de cette analyse dans les annexes sauf en ce qui concerne les résultats principaux et secondaires que nous présenterons dans la partie « Résultats ».

Caractérisation des études

Pour caractériser les ECR en tant qu'« essai conformation », c'est-à-dire ECR concluant, nous nous sommes basées sur la définition de ces termes par les auteurs de la méthode REB. Selon ces derniers, « un ECR est concluant si le risque global de biais est faible, et les résultats sont statistiquement significatifs sur les critères définis a priori (conformément au protocole et au plan d'analyse statistique) et

après pris en compte du risque alpha (de première espèce) et de la multiplicité des tests » (14)

Pour établir les différents biais inhérents à chaque étude, nous avons utilisé l'échelle Cochrane ROB2 pour essais cliniques randomisés comme recommandé par la méthode REB (18). Un biais dans une étude clinique en médecine peut être défini comme une distorsion intentionnelle ou non des données de l'étude. Les résultats qui découlent de cette étude présentent une erreur systématique.

Pour les essais cliniques randomisés, cinq domaines de biais sont décrits avec l'outil Cochrane ROB2 (Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials) (18). Nous l'avons utilisé sous forme de questionnaire.

En répondant aux questions de cet outil par « oui/non/probablement oui/probablement non/non applicable », l'évaluateur peut attribuer au biais un niveau de risque : élevé, préoccupant soit « unclear risk », ou bas avant de dégager un avis global sur le risque de biais. Nous avons pu évaluer l'importance des biais de différents domaines simultanément et en dégager une réponse ferme quant à la fiabilité des résultats des études.

Afin de remplir le 2^e critère d'un essai de confirmation, nous avons évalué le risque de faux positif. L'utilisation de tests statistiques est centrale dans l'essai clinique thérapeutique et l'obtention d'un $p < 0,05$ signe une forte probabilité que le traitement soit efficace, c'est-à-dire qu'il a une faible probabilité de faux positifs. L'analyse du risque de faux positif est plus importante en ce qui concerne l'analyse en sous-groupe à cause du risque plus élevé d'erreur.

Les auteurs de la méthode REB recommandent de vérifier que des méthodes d'ajustement du risque alpha (type 1) ont été effectuées (des vérifications telles

que la correction de Bonferroni ou l'analyse hiérarchique). Si l'ajustement n'a pas été effectué, les auteurs recommandent de considérer que le risque de faux positif est élevé et que le résultat de l'étude a une valeur exploratoire, même en cas de différence statistique observée. En cas d'étude à critères multiples telle que la nôtre, le risque d'erreur de type I (risque alpha) autour du résultat d'un critère sera considéré comme concluant après que le risque de tests multiples ait été vérifié, de même que l'homogénéité et la cohérence clinique.

Les résultats de notre évaluation des risques de biais et de faux positif des études incluses se trouvent dans la partie « Résultats » de notre ouvrage.

Niveau de preuve des résultats de la revue

Afin d'attribuer un niveau de preuve à notre résultat, nous avons suivi les recommandations de la méthode REB. Cette méthode stipule que pour chaque résultat et pour chaque population, on peut attribuer les niveaux de preuve dont la description a été reportée dans le tableau suivant (14):

Tableau 3 : Signification des niveaux de preuve selon la méthode REB

Niveau de preuve	Signification
Preuve solide	Résultat ayant peu de chance d'être réfuté
Résultat probant	Résultat convaincant mais doit être confirmé par un ECR concluant afin d'atteindre le niveau de « preuve solide »
Signal à confirmer	Résultats prometteurs et doivent être confirmés par un ECR « concluant » c'est-à-dire sans risque global de biais portant sur le même critère de jugement
Absence de preuve	Il n'y a pas assez de preuves pour conclure sur l'effet du médicament

Résultats

Présentation du diagramme de flux et des résultats des ECR

Le diagramme suivant présente les résultats de notre démarche de recherche, selon les différentes étapes.

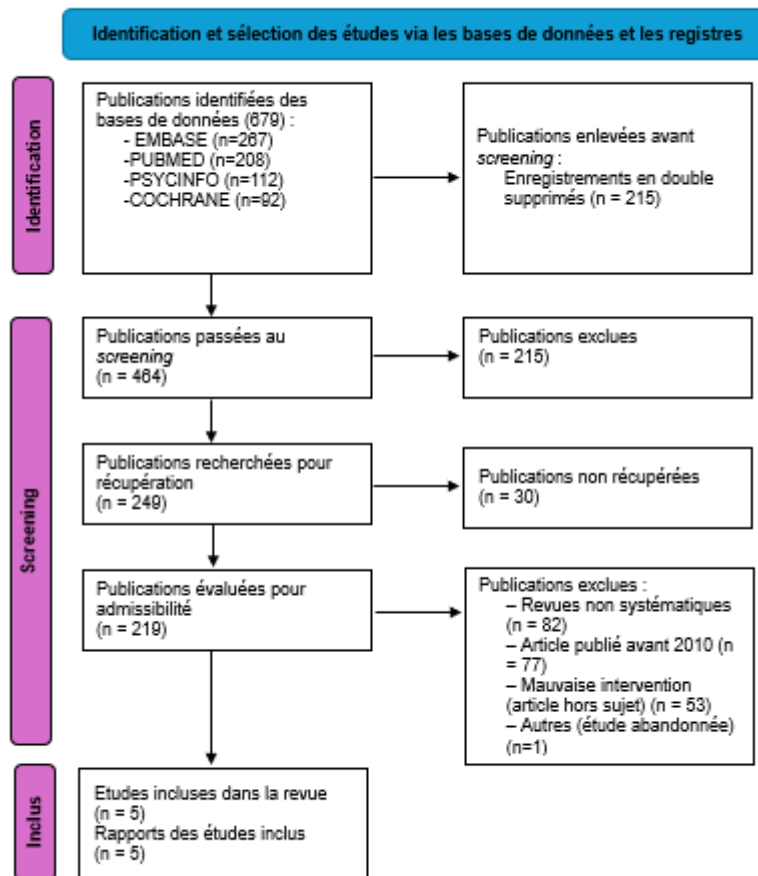


Figure 1: Diagramme de flux récapitulant les résultats obtenus tout au long de notre démarche

Le logiciel Rayyan nous a permis de faire un premier tri des références bibliographiques. Sur 679 références, nous avons supprimé 215 articles qui étaient présents en double. Nous avons ensuite fait un premier tri selon le titre et le résumé de l'article qui nous permettait rapidement de décider si l'article était hors sujet, ce qui nous a permis de retirer 215 articles. Ensuite, nous avons retiré

les articles qui étaient introuvables (au nombre de 30). Il nous restait alors 219 articles dont 82 étaient des revues non systématiques, 77 étaient publiées avant 2010, 53 étaient hors sujet et une étude était abandonnée. Finalement, cinq essais cliniques randomisés et contrôlés ont été retenus (ECR).

Ci-après sont décrits les résultats principaux puis secondaires des études.

Tableau 4: Description des résultats des paramètres principaux selon les études

Paramètres principaux	Mann K. et al., 2013 (19)	Gual A. et al., 2013 (20)	Van den brink et al., 2013 (21)	Van den Brink et al., 2014 (22)		Miyata H. et al., 2019 (23)	
HDD (jrs/mois)	-2,3 (-3,8 à -8)	-1,7 (-3,1 à -0,4)	-3,2 (-4,8 à -1,6) pour groupe-cible. Et -2,8 (-3,0 à -1,0) pour patients à consommation basse à moyenne	Après 6 mois	-2,6 (-5,5 à 0,2) *	Après 3 mois	GE de 20 mg : -4,34± 0,87
							GE de 10 mg : -4,18±
				Après 1 an	-3,6 (-6,5 à -0,7)	Après 6 mois	GE de 20 mg : -3,92 ±0,90
							GE de 10 mg : -4,54 ±0,98
TAC (g/jr)	-11 (-16,8 à -5,1)	-4,9 (-10,6 à 0,7)	-18,3 (-26,9 à -9,7) pour groupe-cible et -7,6 (-11,6 à -3,5) pour population totale	Après 6 mois	-15,3 (-29,1 à -1,5)	Après 3 mois	GE de 20 mg : -12,47 ±2,72
							GE de 10 mg : -12,94 ±2,95
				Après 1 an	-17,3 (-30,9 à -3,8)	Après 6 mois	GE de 20 mg : -11,15 ±2,80
							GE de 10 mg : -11,27 ±3,11

Tous les résultats expriment les différences entre le GE (groupe expérimental) et le GC (groupe contrôle). Toutes les valeurs marquées par le signe (*) représentent un résultat non significatif sur le plan statistique : les auteurs de toutes les études ont choisi une p-value<0,05 comme valeur seuil.

Tableau 5: Description des résultats des paramètres secondaires selon les études

Paramètres secondaires	Mann K. et al., 2013	Gual A. et al., 2013	Van den brink et al., 2014	Van den Brink et al., 2014		Miyata H. et al., 2019	
CGI-S	-0,4 (-0,7 à -0,1)	-0,5 (-0,8 à -0,1)	Répétition des valeurs des études 1 et 2	Après 6 mois	Similaire à diminution de CGI-I	après 3 mois	GE de 20 mg : Représentation graphique montrant une amélioration significative
							GE de 10 mg : Idem
				Après 1 an	Similaire à diminution de CGI-I	Après 6 mois	GE de 20 mg : Idem
							GE de 10 mg : Idem
CGI-I	-0,3 (-0,5 à -0,2)	-0,2 (-0,38 à -0,04)	Idem	Après 6 mois	-0,35 (-0,77 à 0,07)	Après 3 mois	GE de 20 mg : idem
							GE de 10 mg : idem
				Après 1 an	-0,34 (-0,77 à 0,08)	Après 6 mois	GE de 20 mg : idem
							GE de 10 mg : idem
GGT	OR=0,73(0,64 à 0,84)	OR=0,90(0,76 à 1,07) *	Idem	Après 6 mois	OR=0,93(0,83à1,05) *	Après 3 mois	GE de 20 mg : -0,26 ±0,04
							GE de 10 mg:0,16±0,04
				Après 1 an	OR=0,78(0,67 à 0,90)	Après 6 mois	GE de 20 mg : -0,17 ±0,04
							GE de 10 mg : -0,14 ±0,04
ALAT ⁱ	OR=0,83 (0,75 à 0,93)	OR=0,85(0,75 à 0,96)	Idem	après 6 mois	OR=0,99(0,90 à 1,10) *	Après 3 mois	GE de 20 mg : -0,07 ±0,03
							GE de 10 mg : -0,05 ±0,03*
				Après 1 an	OR=0,88(0,79 à 0,99)	Après 6 mois	GE de 20 mg : -0,07 ±0,03
							GE de 10 mg : -0,05 ±0,03*

Tous les résultats dans ce tableau expriment les différences entre le GE et le GC. Toutes les valeurs marquées par le signe (*) représentent un résultat non significatif sur le plan statistique : les auteurs de toutes les études ont choisi une $p\text{-value} < 0,05$ comme valeur seuil.

Pour l'étude de Gual A. et al., (2013), nommée ESENSE 2 un des paramètres secondaires était la mesure du « drinking risk level response ». Il s'est avéré que ce risque a été mesuré sous forme d'odds ratio=1.28 ; (0,89 ; 1,83) avec $p=0.1833$. Ainsi, il n'y avait pas de différence significative pour ce risque entre le GE et le GC après 6 mois.

Tableau 6: Résultats de quelques paramètres secondaires particuliers à l'étude de Miyata H. et al. (2019), étude numéro 5.

Paramètres (différence de % de participants)	Miyata H. et al. (2019)	
RSDRL	Après 3 mois	GE de 20 mg : 22,0 (13,6 à 30,4)
		GE de 10 mg : 15,7 (6,5 à 25,0)
	Après 6 mois	GE de 20 mg : 18,0 (8,8 à 27,2)
		GE de 10 mg : 20,6 (10,4 à 30,8)
RLDRL	Après 3 mois	GE de 20 mg : 17,8 (10,5 à 25,1)
		GE de 10 mg : 14,3 (6,4 à 22,2)
	Après 6 mois	GE de 20 mg : 11,0 (2,9 à 19,11)
		GE de 10 mg : 14,8 (5,8 à 23,9)
TAC70	Après 3 mois	GE de 20 mg : 9,9 (3,5 à 16,3)
		GE de 10 mg : 11,1 (3,8 à 18,3)
	Après 6 mois	GE de 20 mg : 13,6 (6,2 à 20,9)
		GE de 10 mg : 12,8 (4,6 à 21,0)
« HDD response rate »	Après 3 mois	GE de 20 mg : 15,2 (7,1 à 23,3)
		GE de 10 mg : 17,9 (8,9 à 26,9)
	Après 6 mois	GE de 20 mg : 8,0 (-0,7 à 16,7)
		GE de 10 mg : 19,6 (9,9 à 29,2)

Évaluation de la validité des études selon ROB2

Nous présentons ci-après les résultats de l'évaluation des risques de biais des essais cliniques randomisés et contrôlés.

Tableau 7 : Évaluation du risque de biais des ECRC selon l'outil RoB2 de Cochrane.

Étude	GE	GC	Niveau de risque global pour les cinq domaines
Mann K. et al., 2013	nalméfène 18 mg	placebo	bas
Gual A. et al., 2013	nalméfène 18 mg	placebo	bas
Van den Brink W. et al., 2013	nalméfène 18 mg	placebo	bas
Van den Brink W. et al., 2014	nalméfène 18 mg	placebo	bas
Miyata H. et al., 2019	nalméfène 20 mg et nalméfène 10 mg	placebo	bas

Les domaines de biais évalués sont : D1 (Processus de randomisation), D2 (Déviations de l'intention initiale sur les interventions), D3 (Données manquantes sur les résultats), D4 (Mesure du résultat), D5 (Sélection des résultats rapportés). Les 5 articles analysés sur ROB2 sont tous à faible risque de biais. Ils sont par conséquent fiables et donc utilisables dans notre revue de littérature pour donner une conclusion sur l'efficacité du Nalméfène sur la réduction de la consommation d'alcool.

Caractérisation des ECR et qualité de la preuve

Comme mentionné précédemment, pour pouvoir conclure qu'un ECR est concluant selon la méthode REB, le risque de biais global selon ROB2 doit être faible, et les résultats doivent être statistiquement significatifs, et ce après prise en compte du risque de faux positif. Le tableau décrivant les détails du caractère concluant des études se trouve en annexe. On peut dire que tous les ECR sont « concluants ». De plus, la revue présente un risque global bas de biais de publication, évalué à partir des registres.

Discussion

Analyse des résultats principaux

Les études ESENSE 1 (19), et ESENSE 2 (20) ont montré des diminutions significatives en faveur du GE pour les HDD, respectivement (-2,3 jrs/mois et -1,7 jrs par mois). De même, elles ont montré des diminutions significatives de la TAC respectivement de -11 g/jr et -4,9 g/jr pour ESENSE 1 et ESENSE 2. L'analyse en sous-groupe (efficacy of as needed Nalméfène in alcohol dependent patients)(22) qui a comparé les résultats de la population des «grands consommateurs» aux autres groupes permet de se rendre compte que les HDD ont une plus grande diminution pour le groupe cible -3,2 jrs/mois contre -2,8 jrs/mois pour les patients à consommation basse à moyenne. Et parallèlement il y a une plus grande diminution de la TAC pour le groupe-cible que pour la population totale, et elle est significative (-18,3 g/jr pour le groupe-cible contre -7,6 g/jr pour la population totale). Ainsi, on peut dire que le Nalméfène est efficace pour les patients qui ont une consommation élevée à très élevée.

L'étude de 2014 SENSE (22) a porté sur un an avec une première évaluation à 6 mois. Il en ressort qu'à 6 mois la différence des HDD entre le GE et le GC n'est pas statistiquement significative, mais que celle de la TAC l'est. Cette dernière est de -15,3 g/jr en faveur du groupe traité au Nalméfène. Par contre, après 13 mois de traitement, il y a une différence significative entre les diminutions du GE et du GC en ce qui concerne les HDD(-3,6jrs/mois), et aussi en ce qui concerne la TAC (-17,3g/jr). Ces résultats concernent le sous-groupe des patients à la consommation élevée à très élevée. Les auteurs expliquent le résultat non significatif obtenu après 6 mois, en contraste avec ceux des études ESENSE 1,

ESENSE 2, et SENSE par l'impact qu'a eu sur les résultats le grand nombre d'abandons. Cet impact n'a pas pu être corrigé par des mesures statistiques.

La dernière étude de Miyata et Al. (23), qui est une étude prospective ayant ciblé uniquement les patients à consommation élevée ou très élevée montre qu'au bout de 3 mois, les HDD et la TAC des GE avaient déjà une meilleure diminution que celles du GC, et ce de manière significative. Au bout de 6 mois, le GE de 20 mg a montré une réduction de 3,2 jrs/mois comparativement au groupe placebo. De même le groupe GE de 10 mg a montré une réduction de 4,5 jrs/mois comparativement au groupe placebo en ce qui concerne les HDD. Pour la TAC moyenne, le groupe de 20 mg a montré une diminution de 11,15 g/jr et celui de 10 mg a montré une diminution de 11,27 g/jr par rapport au placebo.

Ces résultats confirment que le nalméfène est efficace pour réduire la consommation d'alcool pour une population dite de « grands consommateurs ». De plus, l'amélioration des HDD avec le Nalméfène 10 mg est légèrement supérieur à celle du groupe traité au Nalméfène 20 mg. Aussi, le nalméfène 10 mg représenterait une alternative valable au nalméfène 20 mg avec moins d'effets indésirables pour les patients japonais. Les paramètres liés aux événements indésirables étaient en effet plus ou moins similaires pour les trois groupes étudiés.

Analyse des résultats secondaires

En faisant une lecture transversale du tableau décrivant les résultats des paramètres secondaires, on peut se rendre compte que la tendance est à une diminution des CGI-S et CGI-I (voir notes de fin de document) pour toutes les études après 6 mois. Mais les diminutions des résultats de GGT et ALAT (voir

note de fin de document) sont surtout significatives après 1 an en faveur du groupe traité au nalméfène. En ce qui concerne l'étude japonaise (23), la dose de 20 mg semble liée à une diminution significative de ces derniers paramètres, contrairement à la dose de 10 mg, alors que les diminutions sont similaires pour les CGI-S et CGI-I. Concernant les paramètres particuliers à l'étude japonaise évaluant la réponse au traitement des patients des GE et du GC (tableau 5), ils mettent en évidence une meilleure réponse des patients des GE comparativement au GC, pour les deux doses, à 3 mois et à 6 mois.

Toutes les études ont évalué la tolérance et la sécurité du traitement en plus de l'efficacité. Des effets indésirables ont été évalués et rapportés. Ils peuvent être classés en intensité légère, moyenne et sévère. Ce sont par exemple des nausées, maux de tête, vomissements, vertiges, ou des symptômes de dépression. Les événements d'intensité sévère ont été rapportés comme rares ou non liés au traitement. Dans l'ensemble, toutes les études jugeaient le traitement tolérable et sûr. Et l'étude de Miyata et Al. mentionne particulièrement que la modalité de prise « en cas de besoin » du nalméfène, ainsi que le support social pourraient être des facteurs favorisant la compliance au traitement et par conséquent son efficacité.

Comparaison à la littérature existante

Selon nos recherches dans littérature existante, le médicament nalméfène permet d'assurer la prise en charge et le traitement de l'alcoolodépendance. Les études réalisées ont mis en évidence son efficacité dans la réduction de la consommation d'alcool.

En France : l'HAS reconnaît la place du SELINCRO (Nalméfène) dans la stratégie thérapeutique. Elle le recommande de première intention dans la réduction de l'alcool uniquement pour les patients à risque élevé de consommation (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS (25) , qui ne présentent pas de symptômes physiques de sevrage ou ne nécessitent pas un sevrage immédiat» avec la posologie correspondant au traitement vu dans les études. [26] [27] [28] [29] [30]

De la même manière le Nalméfène a fait l'objet d'une approbation en Angleterre par l'Institute for Health and care Excellence (NICE) pour traiter la dépendance à l'alcool. Les recommandations ont été publiées dans le site en version français et anglaise [31] [32].

L'indication évaluée au niveau international montre que le Nalméfène est approuvé pour la réduction de la consommation d'alcool et il a reçu son AMM au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas ,en Belgique ,Espagne et également dans de nombreux pays du monde. (HAS)

La France en tant que membre de l'Union européenne, suit les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur l'approbation et l'utilisation de ce médicament . Ces recommandations fondées sur des évaluations approfondies de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité sont essentielles pour garantir des normes élevées dans le Domain de la santé publique.[33] [34] [35] [36].

Cependant, il est à noter que malgré son utilisation répandue à l'échelle internationale, le Nalméfène n'a pas encore été approuvé pour une utilisation aux

Etats- Unis d'Amérique pour la réduction de la consommation d'alcool. La seule indication approuvée par la FDA pour l'utilisation du Nalméfène est dans le traitement du surdosage d'opioïdes (37)(38). Cette approbation est basée sur les propriétés antagonistes du traitement, qui permettent d'être utilisées dans les situations d'urgence pour inverser les effets des opioïdes et réduire les risques de décès associé à un surdosage. Il est important de noter que jusqu'à présent le Nalméfène ne constitue qu'une partie du traitement global des surdoses d'opioïdes.

Forces et faiblesses de la revue systématique

Les recommandations de la HAS que nous venons d'aborder concernant la place du SELINCRO dans la stratégie thérapeutique datent de 2021. Elles émanent d'un avis de la commission de transparence. Elles ont été prises en partie suite aux études que nous avons sélectionnées. Mais l'avantage qu'apporte notre revue de littérature par rapport à cette position déjà prise repose en partie sur la force qu'est la méthode REB définie par le projet Rebuild the Evidence Base.

Cette dernière recommande d'effectuer une revue de littérature selon une procédure bien précise. La revue de littérature a pour objectif de réaliser une synthèse complète des connaissances existantes sur un sujet donné, tout en permettant d'évaluer la qualité des preuves et en identifiant les lacunes dans la recherche. Ainsi, elle peut permettre de prendre une décision en matière de santé. (24).

Le projet REB propose une méthode de lecture et d'interprétation des ECR et de leur méta-analyse qui portent sur l'étude des effets d'un médicament donné sur

une population spécifique. Dans l'article consacré à cette méthode, les auteurs cherchent à démontrer la pertinence et l'intérêt de cette méthode. En effet, ils déclarent que bien que les ECR et les méta-analyses aient la réputation d'offrir une preuve solide quant à l'opinion à avoir sur un médicament, il est possible que les divergences d'opinions, et le risque de biais de publication, et de présentation aient conduit la communauté scientifique à mal évaluer les effets du médicament. Particulièrement pour les médecins généralistes et les patients qui ne disposaient pas d'un outil ou d'une base de données leur permettant d'avoir une opinion ferme sur les effets d'un médicament sur une population spécifique en se concentrant sur un critère important pour les patients (*patients important outcome* ou PIO). Aussi, leur méthode comblerait ce besoin. Les auteurs de la méthode REB se basent sur les ECR pour bâtir leur méthode. Cependant, nous avons inclus une analyse en sous-groupe dans notre travail. Ces dernières sont acceptées par la méthode REB, à condition de vérifier qu'elles ne sont pas sujettes à un faux positif.

Les trois bases de données et registres recommandés par la méthode REB constituent également l'un des atouts de celle-ci. PubMed est l'une des bases de données qui nous permet de faire un *screening* étendu parce qu'elle contient, à la date à laquelle nous rédigeons ce mémoire plus de 35 millions d'articles en termes de références avec résumés dont certains sont disponibles en accès libre sur PubMed CENTRAL. CENTRAL de Cochrane présente des articles du monde entier, dont des ECR et des protocoles d'essais. PsycINFO est une base de données bibliographique consacrée à la psychologie et aux sciences comportementales. Embase a une couverture de contenu large et spécialisée dans les domaines de la pharmacologie et de la toxicologie entre autres domaines.

Pour trier les articles de manière indépendante, notre choix s'est porté sur Rayyan car il permet une analyse en double aveugle, c'est-à-dire que chacune de nous pouvait analyser de son côté les références et les inclure ou non sans que l'autre puisse en voir les résultats. C'est ce que recommande la méthode REB.

La méthode comprend plusieurs étapes dont les principales sont l'analyse d'ECR sélectionnés au cours d'une revue systématique ou d'une méta-analyse, puis l'attribution du résultat obtenu à l'un des quatre niveaux de preuve définis après évaluation des risques de biais et de faux positif en cas d'analyse statistique.

Une autre force de notre revue de littérature est l'utilisation de l'échelle ROB2 pour évaluer le risque global de biais des ECR. Toutes les études présentent un niveau de risque de biais globalement bas selon l'analyse avec ROB2. De plus, les mesures prises pour corriger les risques d'erreur statistique tels que nous les avons expliqués dans la partie résultats permettent de conclure que selon les critères de l'essai « concluant » de la méthode REB, les ECR présentés sont tous des essais « concluants ».

Contrairement aux autres études dont les analyses ont été faites « post-hoc », l'étude de Miyata et al. (23) est une étude prospective. De plus, le fait que l'étude 4 (22) ait élargi ses critères d'inclusion en acceptant des participants qui présentaient des comorbidités psychiatriques, ce que les études ESENSE1 et 2 n'ont pas fait, constitue une force de cette revue de littérature. Ceci implique que les mêmes conclusions peuvent s'appliquer à des patients à consommation élevée ou très élevée, associant ou non une comorbidité psychiatrique. Les particularités des comorbidités prises en compte peuvent être retrouvées dans les critères d'inclusion et d'exclusion décrits dans les articles.

Par ailleurs, le contexte familial des patients japonais, qui étaient pour la plupart en ménage ou employés, a été pris en compte dans l'étude 5, alors qu'il n'a pas été pris en compte dans les études 1, 2, 3, et 4 (19–22). Ceci suggère un cadre social favorable à une meilleure qualité de vie. Miyata et Al., auteurs de l'étude 5, semblent penser qu'en plus de l'intervention sur la motivation et l'adhérence BRENDA à laquelle les participants de toutes les études ont été soumis, ce facteur a permis de favoriser la rétention d'un pourcentage de patients plus élevé pour l'étude japonaise que pour les études européennes.

La première faiblesse de cette revue systématique correspond au fait que ce soit notre première utilisation de la méthode REB. De plus, il faut signaler que toutes les études ont été sponsorisées par la société Lundbeck. Au Japon, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., s'est jointe à cette société. Les auteurs des articles ont mentionné des liens professionnels avec Lundbeck, ainsi que d'autres sociétés pharmaceutiques. Enfin, l'homogénéité des caractéristiques de la population d'étude est une faiblesse. La majorité des participants étaient des hommes dans une tranche d'âge entre 40 et 50 ans, n'ayant jamais été traités pour symptômes de manque et ayant un mésusage de l'alcool depuis environ 10 ans. Pouvoir appliquer les conclusions de cette étude à une population plus hétérogène aurait été une grande force de cette revue de littérature.

Perspectives

Cette revue a permis de mettre en évidence que ce traitement pourrait aider les patients à réduire leur consommation d'alcool, et par conséquent pourrait améliorer leur qualité de vie. L'utilisation de ce médicament est bénéfique dans la gestion de l'addiction à l'alcool.

En complément de ce traitement, une bonne relation soignant-malade et une association à un suivi psychosocial sont une base indispensable du parcours de soins, menant vers un objectif de guérison.

Il serait également intéressant de continuer à étudier le potentiel de ce médicament, non seulement pour les effets connus sur la réduction de l'alcool mais également en ce qui concerne son rôle pour traiter un surdosage aiguë d'opioïdes (Ce qui est déjà en vigueur aux États-Unis.) A l'avenir, il serait pertinent que le Nalméfène soit proposé en France afin de contribuer à la réduction des décès liés aux surdosages.

Compte tenue l'efficacité démontrée dans d'autres pays, l'introduction du Nalméfène dans lutte contre les effets dévastateur du surdosage en opioïdes pourrait offrir une solution supplémentaire et essentielle sur le marché Français.

Inversement, étant donné que nous avons montré son efficacité dans l'indication de la réduction d'alcool, le Nalméfène mérite d'être connu et utilisé dans les pays au sein duquel il n'as pas été autorisé, notamment aux États Unis.

Conclusion

Comme mentionné dans l'introduction, j'ai souhaité effectuer une revue de littérature prenant en compte les ECR depuis 2010 parce que la revue systématique de 2010 de la Cochrane n'avait pas pu mettre en évidence l'efficacité du nalméfène dans la réduction de la dépendance à l'alcool.

Notre revue systématique, basée sur les forces de la méthode REB, vient apporter de nouveaux éléments qui permettraient de dire que le Nalméfène 18 mg pris une fois par jour, en usage « en cas de besoin », et à 1-2h de l'heure habituelle de consommation pourrait être un traitement efficace pour les patients dépendants à consommation élevée ou très élevée. Il est plutôt bien toléré et sûr d'utilisation.

De plus avec ce traitement, les paramètres secondaires s'améliorent. Nous le recommanderions donc pour une administration en médecine générale à la posologie ci-dessus décrite pour une durée minimale de 6 mois.

J'estime qu'il est donc nécessaire pour les médecins généralistes de tirer pleinement parti des bénéfices de ce médicament et de continuer les investigations sur les autres potentialités et les bénéfices du médicament sur le long terme.

En tant que professionnelle de santé je considère que l'accessibilité d'un tel traitement dans le monde, constituerait une avancée significative dans la prise en charge des patients et également dans la prévention des tragédies.

Références bibliographiques

1. Naassila M, Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances. Inserm. 2021 [cité 15 avr 2024]. Alcool & Santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/alcool-sante/>
2. The Risks Associated With Alcohol Use and Alcoholism ; [cité le 22 avril 2024]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307043/>.
3. World Health Organization (WHO) [En ligne]. Alcool ; [cité le 22 avril 2024]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
4. Accueil [En ligne]. Alcool ; [cité le 22 avril 2024]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/donnees/#tabs>
5. Société française d'alcoologie. Recommandation de bonne pratique. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/RECOS-SFA-Version-2023-2-2.pdf>
6. Observatoire français des drogues et des tendances addictives [Internet]. 2023 [cité 15 avr 2024]. Alcool - Synthèse des connaissances. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/>
7. MacNicol B. The biology of addiction. Can J Anesth Can Anesth. 1 févr 2017 ; 64 (2):141-8. SpringerLink [En ligne] . Disponible : <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-016-0771-2>
8. Adès J. L'alcoolisme est-il une addiction comme les autres ? Bull Académie Natl Médecine. 1 août 2021;205(7):761-4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407921002028?via%3Dihub>
9. Bart G, Schluger JH, Borg L, Ho A, Bidlack JM, Kreek MJ. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. déc 2005;30(12):2254-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15988468/>
10. Haute Autorité de Santé - Professionnels [En ligne]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18760_SELINCRO_PIC_REEV_EPI_AvisDef_CT18760.pdf
11. Haute autorité de santé. Avis. nalméfène. SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé. Réévaluation [Internet]. 2021 [cité 17 avr 2024]. Disponible sur:

- https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18760_SELINCRO_PIC_REEV_EPI_AvisDef_CT18760.pdf
12. PubMed Central (PMC) [En ligne]. *The World Health Organization risk drinking levels measure of alcohol consumption : prevalence and health correlates in US adult nationally representative surveys, 2001-2002 and 2012-2013* ; [cité le 22 avril 2024].
Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222066/>.
 13. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cité 15 avr 2024];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001867.pub3/full/fr>
 14. Vaillant-Roussel H, Blanchard C, Menini T, Charuel E, Pereira B, Naudet F, et al. *Projet Rebuild the Evidence Base. Exercer*. févr 2023;34(190):81-8.
 15. National institute for health and care research [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Prospero. *International prospective register for systematic reviews*. Disponible sur: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
 16. European Medicines Agency. *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence* [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf
 17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. *BMJ*. 29 mars 2021;372:n71.
 18. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *Br Med J*. 2019;
 19. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. *Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene*. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2013;73(8):706-13.
 20. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K, ESENSE 2 Study Group. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence*. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2013;23(11):1432-42.
 21. ; van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. *Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies*. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2013;48(5):570-8.

22. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. août 2014;28(8):733-44.
23. Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, et al. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. nov 2019;73(11):697-706.
24. Zaugg V, Savoldelli V, Sabatier B, Durieux P. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. *Santé Publique*. 2014;26(5):655-67
25. World Health Organization (WHO) [En ligne]. WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption ; [cité le 20 avril 2024]. Disponible : <https://www.who.int/news-room/events/detail/2006/10/10/default-calendar/who-expert-committee-on-problems-related-to-alcohol-consumption>
26. Haute Autorité de Santé - Professionnels [En ligne]. [cité le 20 avril 2024]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16140_REVIA_REEVAL_Avis2_CT16140.pdf
27. MPH DE. JAMA Network | Home of JAMA and the Specialty Journals of the American Medical Association [En ligne]. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorders ; 14 mai 2014[cité le 20 avril 2024]. Disponible : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1869208>
28. Haute Autorité de Santé [En ligne]. SELINCRO (nalméfène) ; [cité le 20 avril 2024]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259937/fr/selincro-nalmefene#ancreDocAss
29. Haute Autorité de Santé - Professionnels [En ligne]. [cité le 20 avril 2024]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18760_SELINCRO_PIC_REEV_EPI_AvisDef_CT18760.pdf
30. World Health Organization (WHO) [En ligne]. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm ; [cité le 20 avril 2024]. Disponible : <https://www.who.int/publications/i/item/international-guide-for-monitoring-alcohol-consumption-and-related-harm>
31. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [En ligne]. 1 Guidance | Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence | Guidance | NICE ; [cité le 20 avril 2024]. Disponible : <https://www.nice.org.uk/guidance/TA325/chapter/1-Guidance>
32. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [En ligne]. [cité le 20 avril 2024]. Disponible : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta325/evidence/review-decision-paper-pdf-4845747854>

33. PubMed [En ligne]. *Treatment of alcohol dependence : recent progress and reduction of consumption* - PubMed ; [cité le 20 avril 2024].
Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392958/>.
34. PubMed [En ligne]. *Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence : a systematic review focusing on reduction in consumption* - PubMed ; [cité le 20 avril 2024]. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746430/>.
35. Homepage | European Medicines Agency [En ligne]. *Selincro* | European Medicines Agency ; [cité le 20 avril 2024].
Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/selincro#authorisation-details>
36. Homepage | European Medicines Agency [En ligne]. [cité le 20 avril 2024].
Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf
37. Harris E. JAMA Network | Home of JAMA and the Specialty Journals of the American Medical Association [En ligne]. *FDA Approves Nalmefene, a Longer-Lasting Opioid Reversal Nasal Spray* ; 20 juin 2023 [cité le 22 avril 2024]. Disponible : <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2805739>
38. U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. *Information about Naloxone and Nalmefene* ; [cité le 22 avril 2024].
Disponible : <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-about-naloxone-and-nalmefene>

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des études incluses

Les tableaux des pages suivantes présentent les caractéristiques des études tel que le recommande la méthode REB.

Annexe 2 : Détails du caractère concluant des ECR

Le tableau ci-après permet de dire que tous les ECR sont « concluants ».

Table 8: Caractéristiques générales des études incluses(1)

N	Auteurs	Date de publication	Titre de l'étude	Type d'étude	Nombre patients randomisés	Nombre de groupes	Pays impliqués	Durée du suivi
1	Mann K. et al.	2013	<i>Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as needed nalmefene.</i>	ECR	604	Un GE et un GC	Australie, Finlande, Allemagne, Suède	24 sem. de protocole proprement dit (soit 6 mois), avec un dépistage de 1 -2 sem. et un suivi de 4 sem. Contrôle de sécurité 4 semaines après fin ou abandon du suivi.
2	Gual A. et al.	2013	A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence	ECR	718	Un GE et un GC	Belgique, République tchèque, France, Italie, Pologne, Portugal et Espagne	24 sem. de protocole proprement dit (soit 6 mois), avec un dépistage de 1 -2 sem. et un suivi de 4 sem. Contrôle de sécurité 4 semaines après fin ou abandon du suivi.
3	van den Brink W et al.	2013	<i>Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies.</i>	Analyse en sous-groupe de deux ECR	667	Un groupe ciblé à partir de deux ECR précédents	Pays de l'étude 1 et de l'étude 2	24 sem. de protocole proprement dit (soit 6 mois), avec un dépistage de 1 -2 sem.et un suivi de 4 sem. Contrôle de sécurité 4 semaines après fin ou abandon du suivi.
4	van den Brink W et al.	2014	Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study	ECR	675	Un GE et un GC	Rep. Tchèque, Estonie, Hongrie, Latvia, Lituanie, Pologne, Russie, Slovaquie, Ukraine, Royaume-Uni	52 sem. de protocole proprement dit (soit 12 mois), avec un dépistage de 1 -2 sem.et un suivi de 4 sem. Contrôle de sécurité 4 semaines après fin ou abandon du suivi.
5	Miyata H. et al.	2019	A randomized double-blind placebo controlled efficacy study of nalmefene, as needed-use in patients with alcohol dépendance	ECR en double aveugle	678	3 groupes : 2 GE et un GC	Japon	24 sem. de protocole proprement dit (soit 6 mois), avec un dépistage de 1 -2 sem.et un suivi de 4 sem. Contrôle de sécurité 4 semaines après fin ou abandon du suivi.

Table 9 : Caractéristiques générales des études incluses (2)

N	Auteurs	Phase de l'étude	Sources de financement	Numéro de registre	Nombre de sites	Objectif
1	Mann K. et al.	3	Lundbeck	NTC 00811720	39	Évaluer l'efficacité du nalméfène 18 mg/jr en usage en cas de besoin pour la réduction de la consommation d'alcool pour les patients dépendants comparativement au placebo. Pas d'objectif de traitement (réduction et abstinence acceptées).
2	Gual A. et al.	Non mentionné	Lundbeck	NCT00812461	57	Évaluation de l'efficacité du nalméfène 18 mg/jr (usage en cas de besoin) dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients dépendants, comparativement au placebo pour un traitement de 6 mois. Pas d'objectif de traitement (réduction et abstinence acceptées).
3	van den Brink W et al.	Non mentionné	Lundbeck	Aucun	Sites de l'étude 1 et 2	Évaluer l'efficacité et la sécurité du nalméfène 18 mg/jr en usage en cas de besoin contre le placebo pour la réduction de la consommation d'alcool pour les patients dépendants à « high drinking risk level » pour un traitement de 6 mois.
4	van den Brink W et al.	Non mentionné	Lundbeck	NCT 00811941	60	Évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme (un an) pour l'usage du nalméfène en usage en cas de besoin à la dose de 18 mg/jour contre un traitement au placebo dans la réduction de la consommation d'alcool pour les patients dépendants (population totale et sous-groupe des patients à « high drinking risk level »). Abstinence et réduction étaient des traitements acceptables.
5	Miyata H. et al.	3	Otsuka pharmaceuticals Co. Ltd et Lundbeck A/S	NCT 02364947	80	Évaluer la réduction de la consommation d'alcool pour des traitements de nalméfène de 20 mg et 10 mg pour les patients à DRL élevé dans la population japonaise versus l'effet du placebo. Le choix du nalméfène 10 mg est basé sur l'hypothèse que la population japonaise ait une surface corporelle moyenne plus petite que celle caucasienne.

Table 10 : Caractéristiques des populations étudiées et paramètres évalués

N	Auteurs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Population étudiée	Paramètres étudiés
1	Mann K. et al.	≥18 ans, diagnostic de dépendance, alcoolémie sanguine <0,02 %	<6 HDD, DRLR medium ou > 14 jrs consécutifs d'abstinence dans les 4 sem. avant dépistage. Comorbidités psy.	2/3 d'hommes, âge moy. : 52 ans, début alcoolisme à 38 ans, 70 % jamais traités pour dépendance, et 81 % jamais traités pour manque	Prin. : HDD, TAC, Sec. : CGI-S, CGI-I, ADS, DIC, GGT, ALAT
2	Gual A. et al.	≥18 ans, dépendance et alcoolémie sanguine < 0,02 %	idem	70 % d'hommes, 45 ans en moy, début du problème à 32 ans, 60 % jamais été traités pour la dépendance, 83 % jamais été traités pour sevrage. Sous groupe [patients à HDD ≤ 6 entre le dépistage et la randomisation] : 218.	Prin : HDD et TAC Sec. : DRLR, CGI-S CGI-I scores, GGT ALAT.
3	van den Brink W et al.	≥18 ans, dépendance, et alcoolémie sanguine < 0,02 %	Critères études 1 et 2, + consommation basse à moyenne	48 ans en moy., 66 % d'hommes, début d'alcoolisme à 35 ans, 68 % jamais traités pour dépendance, et 84 % jamais traités pour manque	Prin. : HDD, TAC Sec. : nombre de jrs d'abstinence, CGI-S, CGI-I, GGT, ALAT
4	van den Brink W et al.	≥18 ans,dépendance, et alcoolémie sanguine <0,02	Idem que 1, 2, 3 + traité il y a moins d'une sem. avec opioïdes	75 % d'hommes, âge moyen 44 ans, âge de début d'alcoolisme 33 ans, 66 % jamais traités pour dépendance, 73 % jamais traités pour manque.	Prin. : HDD, TAC Sec. : ADS ⁱⁱ , CGI-S, CGI-I, GGT, ALAT, DRLR

5	Miyata H. et al.	≥20 ans + exhalation d'alcool < 0,1 mg au dépistage, DRL très élevé ou élevé	HDD < 6 ou > 5 jours consécutifs d'abstinence les 4 semaines avant le dépistage. Comorbidités psy.	Hommes en majorité, 48 ans en moy. Début alcoolisme 36,9 ans. 97 % de patients jamais traités pour dépendance	Prin. : HDD et TAC Sec. : RSDRL, RLDRL, TAC70, « ≤4 HDD response» CGI-I, CGI-S, ,GGT, ALAT.
---	------------------	--	--	---	--

Table 11 : Description des protocoles

N	Auteurs	Nombre GE	Nombre GC	Protocole GE	Protocole GC
1	Mann K. et al.	N=138/306 participants ont terminé le traitement	N= 200/298 participants ont terminé le traitement	18 mg de nalméfène en 1 fois/jr, en cas de besoin, de pref. 1–2 h avant l'heure de boisson attendue + intervention sur la motivation et l'adhérence BRENDA lors de chaque contrôle, évaluation au dépistage, sem. 1, 2, 4 et chaque mois	Placebo selon la même prescription+ intervention sur motivation et adhérence BRENDA lors de chaque visite évaluation au dépistage, sem. 1, 2, 4 et chaque mois
2	Gual A. et al.	N= « nalméfène » 194/358 participants ont terminé le traitement	N= « Placebo » = 205/360 participants ont terminé le traitement	idem	idem
3	van den Brink W et al.	N= 335	N=332	idem	idem
4	van den Brink W et al.	N=310/509 participants ont terminé le traitement	N=112/166 participants ont terminé le traitement	idem	idem

5	Miyata H. et al.	N de GE1 20 mg= 189/24 et N de GE2 de 10 mg= 139/184 participants ont terminé le traitement	N du GC=219/245 participants ont terminé le traitement	20 mg [GE1] et 10 mg [GE2] de nalméfène en 1 fois/jr, en cas de besoin, de pref. 1–2 h avant l’heure de boisson attendue ou à défaut aussitôt au début de la boisson + intervention sur la motivation et l’adhérence lors de chaque contrôle.	Placebo, même modalité + intervention sur la motivation et l’adhérence lors de chaque contrôle.
---	---------------------	--	--	--	---

Tableau 12 : Caractérisation des ECR permettant de dire s'ils sont concluants

Étude	Résultat	Résultat significatif	Niveau de risque global de biais	Risque de faux positif	Justification pour le risque de faux positif
Mann K. et al., 2013	Diminution des HDD et de la TAC moyenne, traitement jugé sur et tolérable	Oui	bas	bas	Caractéristiques similaires de base pour les deux groupes. Analyses statistiques tenant compte de données répétées longitudinales [MMRM], effet de données manquantes corrigé par l'imputation de la non-réponse, puissance 90 %, seuil de significativité 5 %, taille suffisante de l'échantillon randomisé
Gual A. et al., 2013	Diminution des HDD et de la TAC moyenne pour les patients à « high drinking risk level ». Traitement jugé sûr et tolérable	Oui	bas	bas	Caractéristiques similaires de base pour les deux groupes. Analyses statistiques tenant compte de données répétées longitudinales [MMRM], effet de données manquantes corrigé par des imputations multiples, ANCOVA faite pour évaluer l'effet des données manquantes, puissance 90 %, seuil de significativité 5 %, taille suffisante de l'échantillon randomisé, MMRM fait pour évaluer l'effet de la consommation sur les scores de base et rejet de l'hypothèse qui montre qu'il n'y a pas de différence, d'où la constitution du sous-groupe de ceux qui n'ont pas réduit leur consommation à ≤ 6 HDD.
Van den Brink W. et al., 2013	Diminution des HDD et de la TAC moyenne pour les patients à « high drinking risk level ». Traitement jugé sur et tolérable	Oui	bas	bas	Caractéristiques similaires de base pour les deux groupes. MMRM, ANCOVA, puissance 90 %, seuil de significativité 5 %, taille suffisante de l'échantillon randomisé. Analyse post hoc basée sur le comportement des patients avant la randomisation et non après.

Van den Brink W. et al., 2014	Diminution des HDD et de la TAC moyenne pour les patients à « high drinking risk level ». Traitement jugé sur et tolérable	Oui	bas	bas	Mesures de correction et de conception de l'étude similaire à l'étude 2. Cependant les conclusions restent vraies uniquement pour le sous-groupe d'intérêt, car les autres patients ont montré un comportement non spécifique au traitement.
Miyata H. et al., 2019	Diminution meilleure des HDD et de la TAC moy. pour les patients à « high drinking risk level » du GE par rapport au placebo, avec des effets indésirables moins importants pour le 10 mg traitement jugé sur et tolérable	Oui	bas	bas	Caractéristiques de base des trois groupes similaires, puissance de 81,9 % pour un seuil de significativité de 5 %. Taille suffisante de l'échantillon randomisé. MMRM. Multiples imputations ayant pour effet de corriger l'impact des données manquantes. Cependant un biais d'attrition est possible, car il y avait plus d'abandons dans les GE que dans le GC à cause des effets indésirables. De même qu'un biais de « cluster » parce que le paramètre « site » n'a pas été pris en compte dans le MMRM.

Résumé

Contexte : La question de l'alcool est un enjeu majeur de santé publique. En effet, c'est la substance psychoactive la plus consommée en France. Devant cette consommation élevée, il est important de développer des thérapeutiques préventives et curatives. Il existe des traitements qui peuvent aider à la réduction de la consommation d'alcool. Le sujet de cette revue systématique de littérature est le Nalméfène.

Objectif : Prouver l'efficacité du Nalmefene dans la réduction de la consommation d'alcool en réalisant une revue de littérature basée sur la méthode REB.

Sources de données : Embase, PubMed, Psycinfo, Cochrane

Critères d'éligibilité des études : Les critères d'inclusion sont : les articles en toutes les langues et ceux publiés de janvier 2010 à juillet 2023. Tout patient souffrant d'une consommation d'alcool reconnue comme usage à risque, usage nocif ou dépendance. ECR testant la supériorité ou l'infériorité du Nalméfène par rapport au placebo ou à un comparateur actif thérapeutique. Étude à critères PIO : HDD et TAC.

Les critères d'exclusion : Toutes les études ou les données ne sont pas précisées. Articles publiés avant 2010. Tout essai clinique non randomisés. Patients mineurs, femmes enceintes, et patients hospitalisés.

Évaluation des études et méthodes de synthèse : Il s'agit d'une étude quantitative. Nous avons sélectionné des études selon la méthode REB et puis nous avons évalué le risque de biais selon l'outil ROB2.

Résultats : L'analyse aROB2 permet de mettre en évidence un faible risque de biais sur les cinq articles étudiés. Nous avons prouvé le caractère « concluant » des études.

Conclusion et impacts des principaux résultats : Notre revue systématique, basés sur les forces de la méthode REB, vient d'apporter de nouveaux éléments qui permettent de dire que le Nalméfène pourrait être un traitement efficace pour les patients alcoolodépendants, avec une consommation élevée.

Mots-clés : Nalméfène and Alcool, réduction de la consommation d'alcool, alcohol dependant patients, REB, ROB2, PRISMA, HDD, TAC



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

