

La stimulation cérébrale non invasive pour le traitement des addictions, efficace?

Pr Benoit Trojak
Service Hospitalo-Universitaire d'Addictologie
CHU de Dijon

NIBS: non-invasive brain stimulation

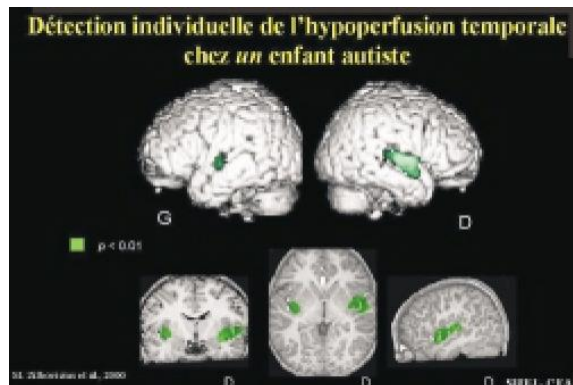
Stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr)



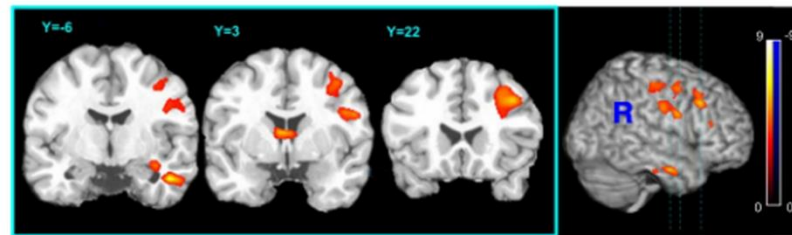
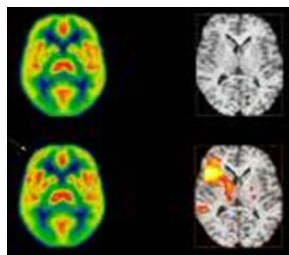
Stimulation transcrânienne à courant continu (STCC)



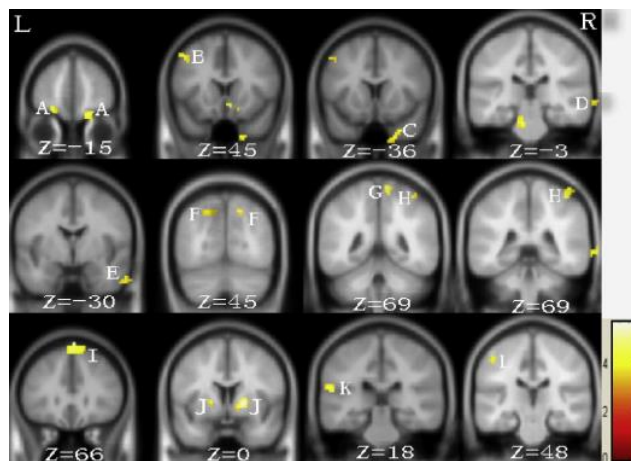
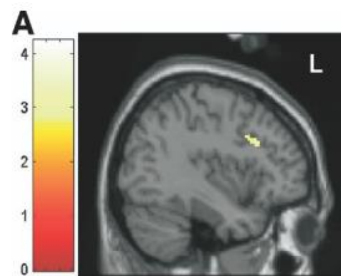
Les données de l'imagerie fonctionnelle



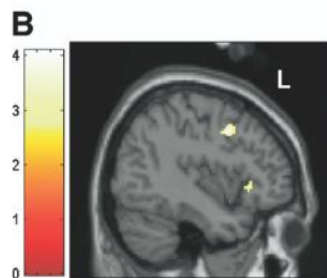
Zilbovisius, Am J
Psychiatry, 2000



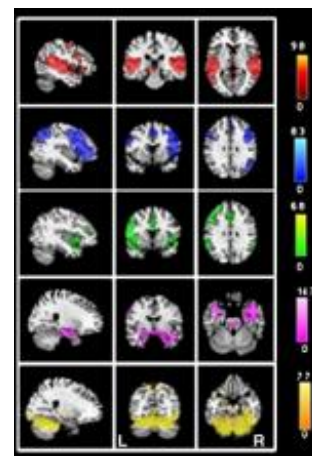
Wang, J Neurosci 2007 (craving tabac)



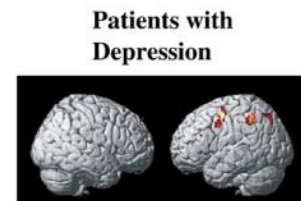
Yuan, J Affect Disord 2008 (dépression)



Grimm, Biol Psychiatr 2008 (dépression)



Escrati, Schizophr
Res 2010 (hallu)



Walter, J Affect
Disord 2007

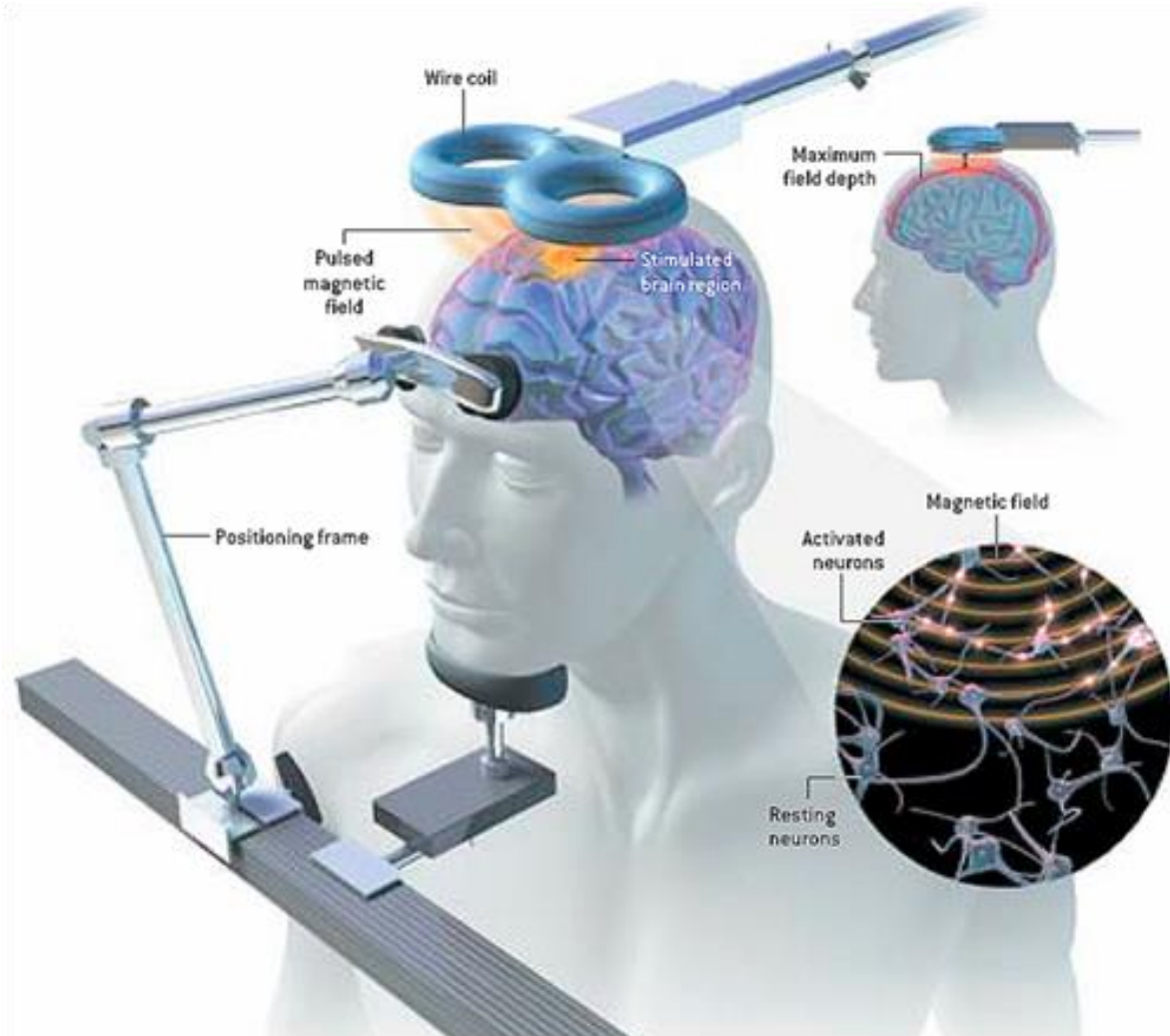
La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (SMTr)

- Stimulations **électro**-magnétiques **répétées** du cortex cérébral
- Objectif : modifier durablement l'excitabilité d'une région corticale



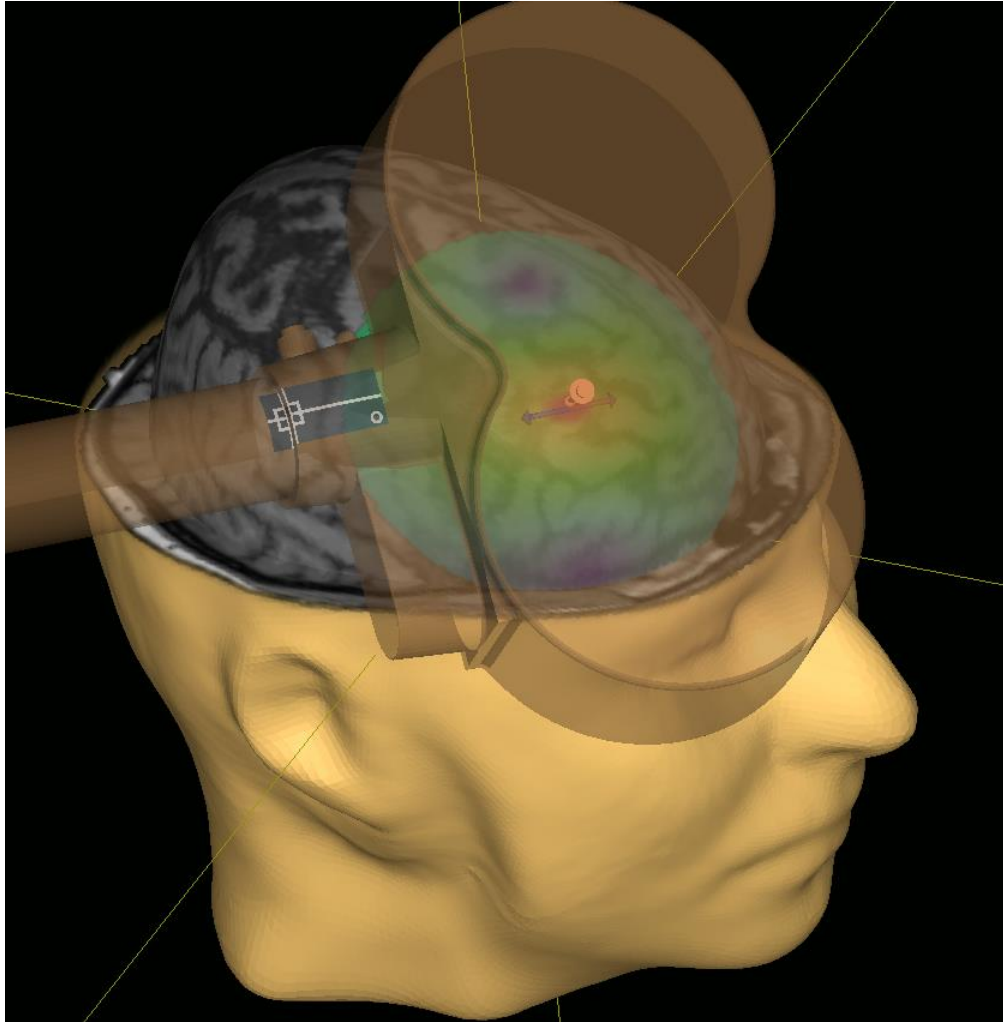
Principes de la SMTr

- Bobine
- Champ magnétique
◊ 1,5-2 cm
◊ Traverse le crâne
- Bref courant électrique
- → cortex

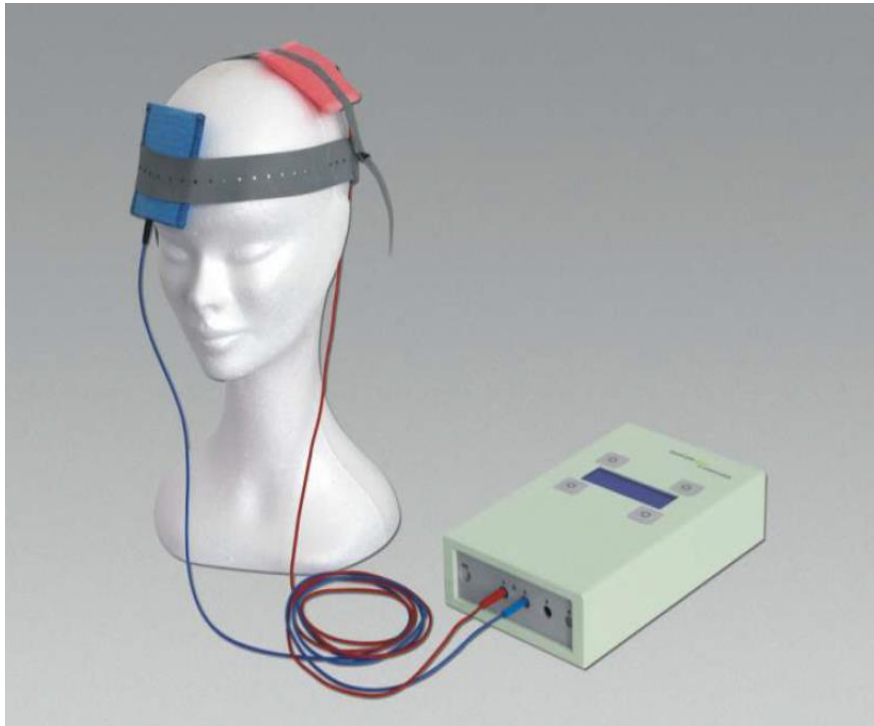


Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). The latest treatment for psychiatric and neurological disorders. Powered by Shara Technologies Pvt. Ltd. Available: www.drchugh.com/rTMS.html

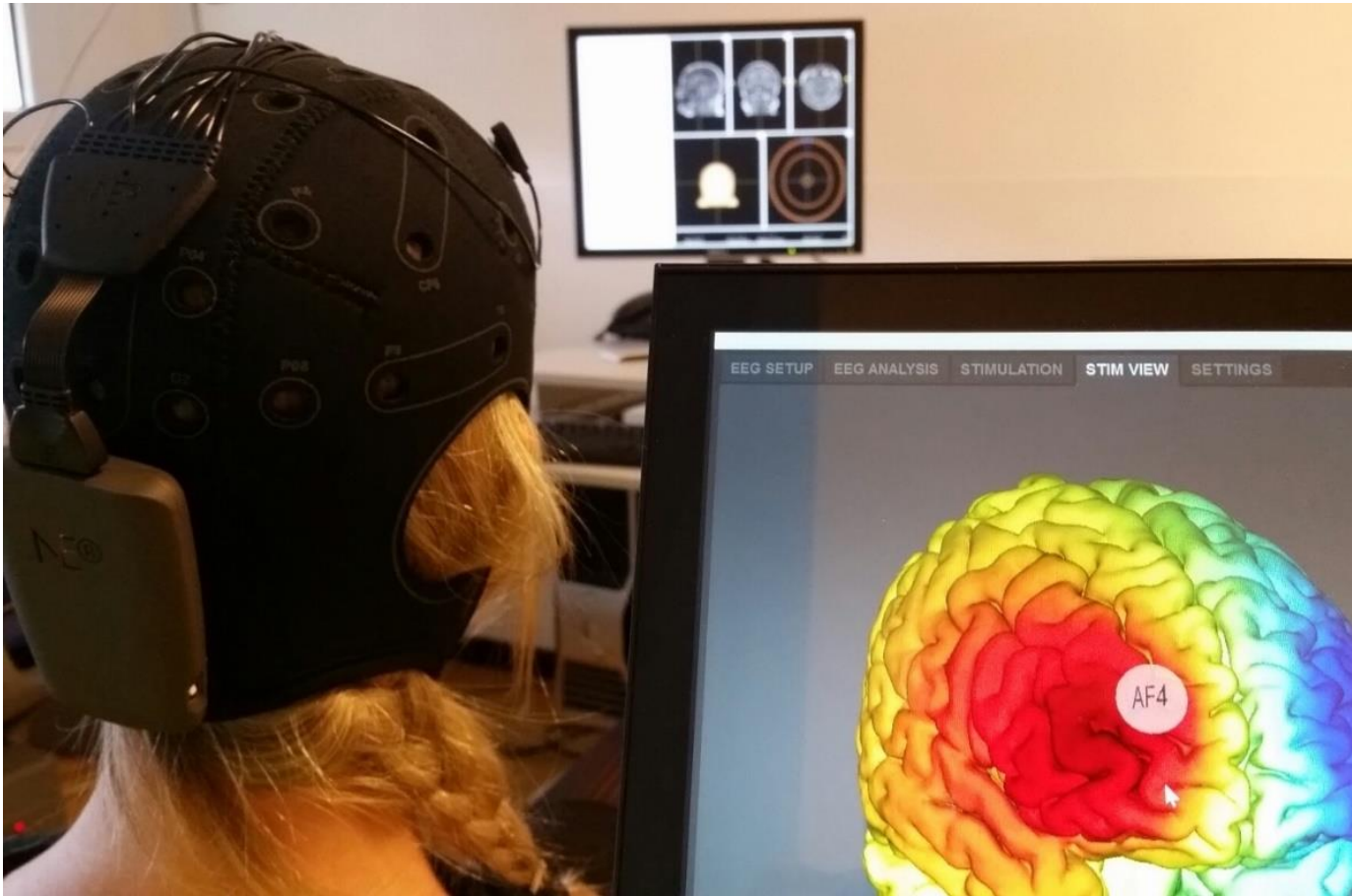
SMTr et neuronavigation (ciblage)



Stimulation Transcrânienne par Courant Continu (STCC)

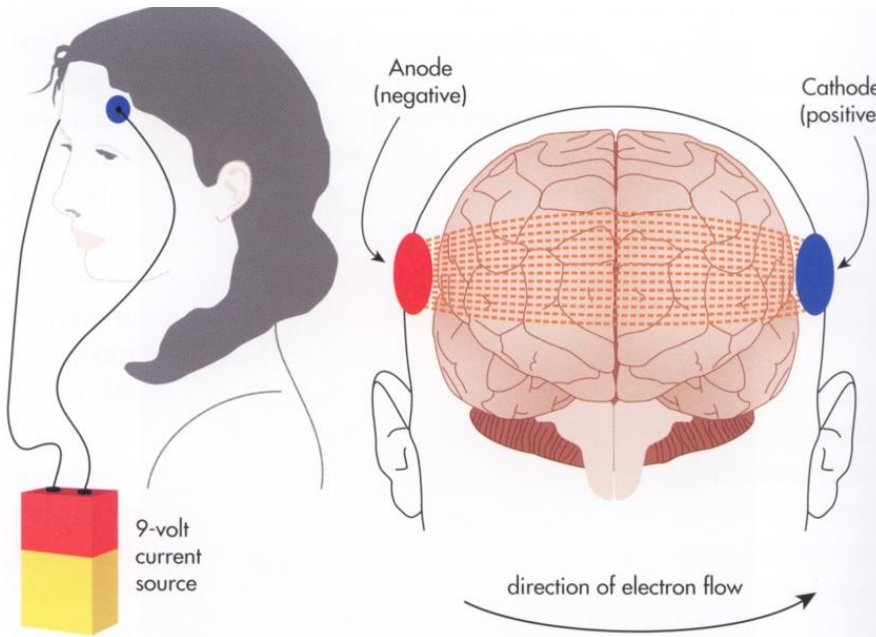


Stimulation Transcrânienne par Courant Continu (STCC)



Stimulation Transcrânienne par Courant Continu (STCC)

- Courant continu
- Faible intensité à la S² du crâne (1 à 2 mA)
- 2 électrodes imbibées d'une solution saline
- Durée séance: 20–30 min



Iggins E, George MS. Brain stimulation therapies. 1st ed. 2009. APPI: Arlington, VA



Stimulation Transcrânienne par Courant Continu (STCC)

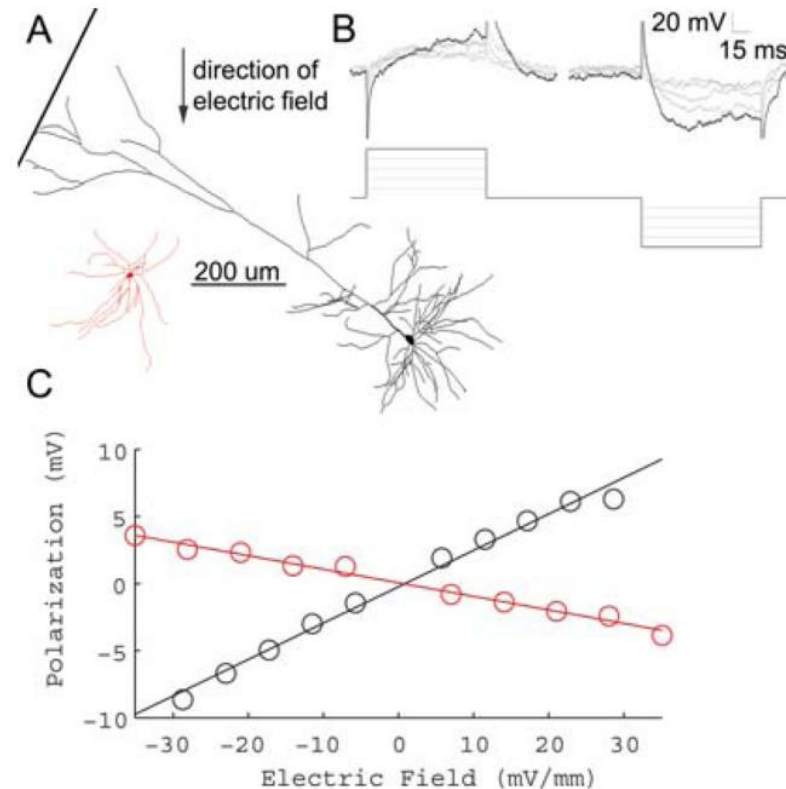
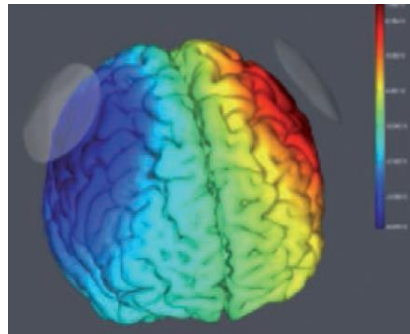
- Modification du potentiel de repos transmembranaire neuronal (mvt Na^+ et Ca^{2+})
- = entrave ou facilite la dépolarisation selon la polarité de stimulation.

Anode:

↗ excitabilité

Cathode:

↘ excitabilité



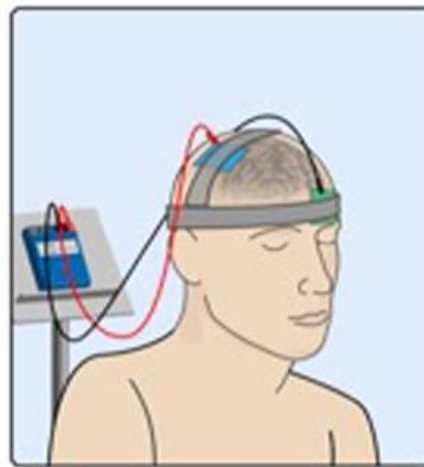
Modification du potentiel de repos transmembranaire en fonction de l'intensité du champ électrique (cellule pyramidale et interneurone). Radman et al. (2009)

SMTr et STCC

... en addictologie ?



TMS



tDCS



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: www.brainstimjrnl.com



Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial



Benoit Trojak^{a,b,*}, Vincent Meille^a, Sophia Achab^c, Laurence Lalanne^{d,e}, Hélène Poquet^a, Eddy Ponavoy^a, Emilie Blaise^a, Bernard Bonin^{a,b}, Jean-Christophe Chauvet-Gelinier^{a,b}

^a Department of Psychiatry and Addictology, University Hospital of Dijon, 21079 Dijon, France

^b EA 4452, LPPM, University of Burgundy, 21000 Dijon, France

^cAddiction Division, Department of Mental Health and Psychiatry, University Hospitals of Geneva, 1202 Geneva, Switzerland

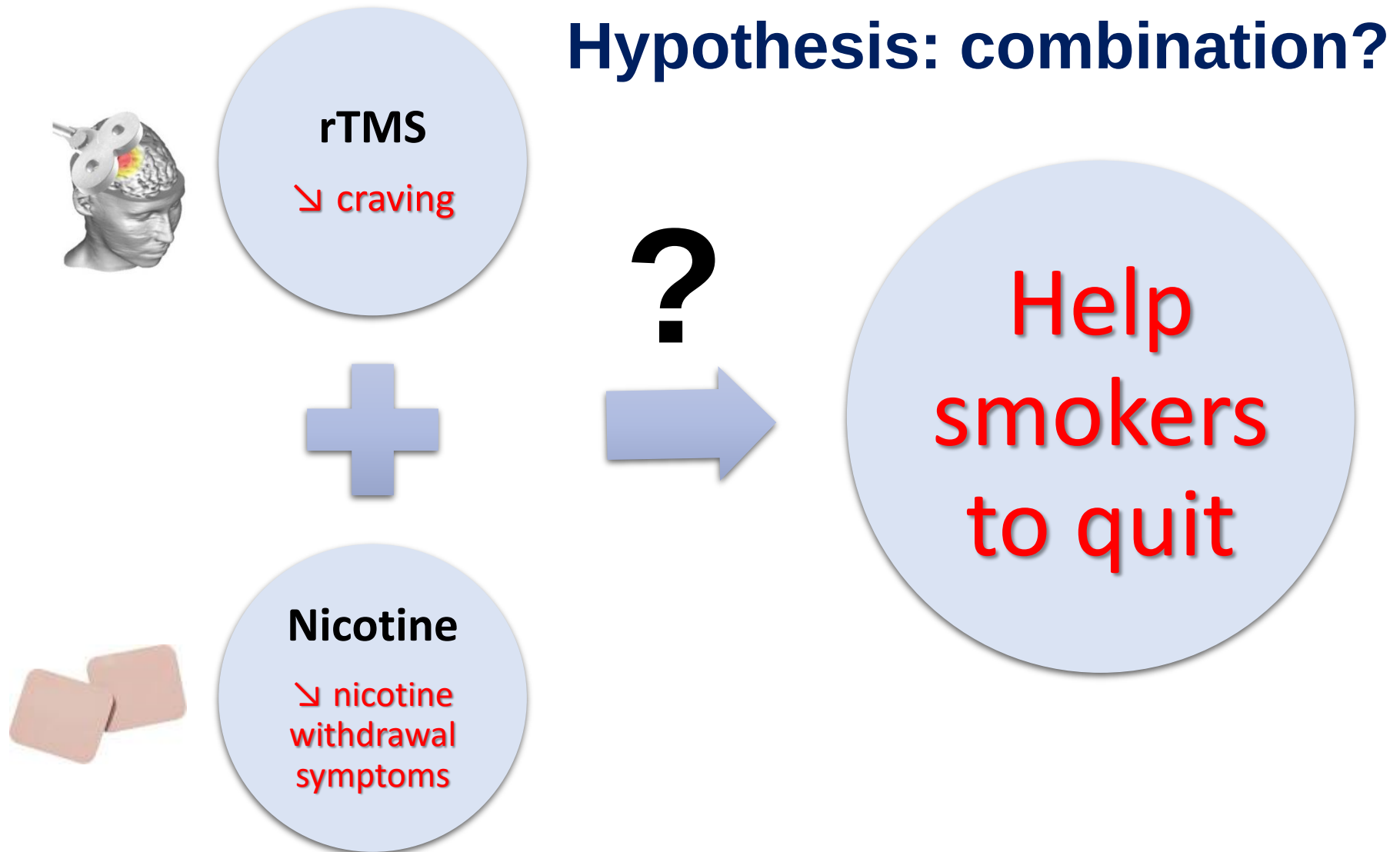
^d Department of Psychiatry, Strasbourg University Hospital, 67091 Strasbourg, France

^eINSERM U 1114, FMTS, Strasbourg University Hospital, 67091 Strasbourg, France

Etude pilote rTMS/tabac

- Rationnel : études (<5 ans) avec effet + rTMS sur le craving
- 2011-2014
- 37 fumeurs 18-65 ans
- Echec sevrage tabagique
- Intérêt de la rTMS pour le sevrage tabagique?

Etude TabacStim 1



Study design

→ **Stop smoking** (night before).....

2 weeks

- **rTMS a/s** (10 sessions)
- **Patches** (21 mg/d) ± gum

Phase 1

4 weeks

- **Patches** (14>7 mg/d) ± gum

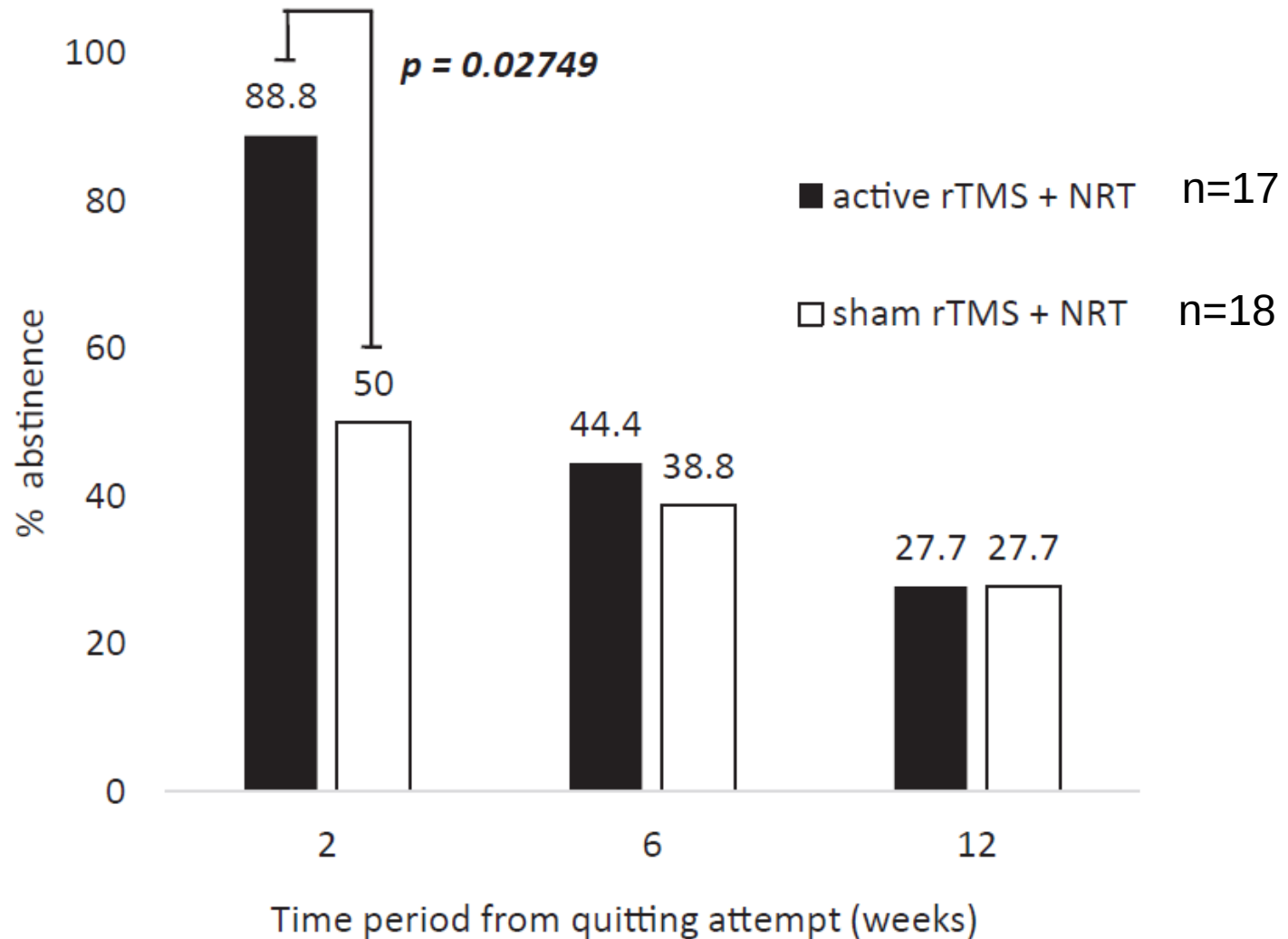
Phase 2

6 weeks

- **No treatment**

Phase 3

Etude TabacStim 1



Review

Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis

Jochem M. Jansen^{a,b,*}, Joost G. Daams^c, Maarten W.J. Koeter^a, Dick J. Veltman^{a,d},
Wim van den Brink^{a,b}, Anna E. Goudriaan^{a,b,e}

rTMS

stimulation magnétique transcrânienne répétée



tDCS

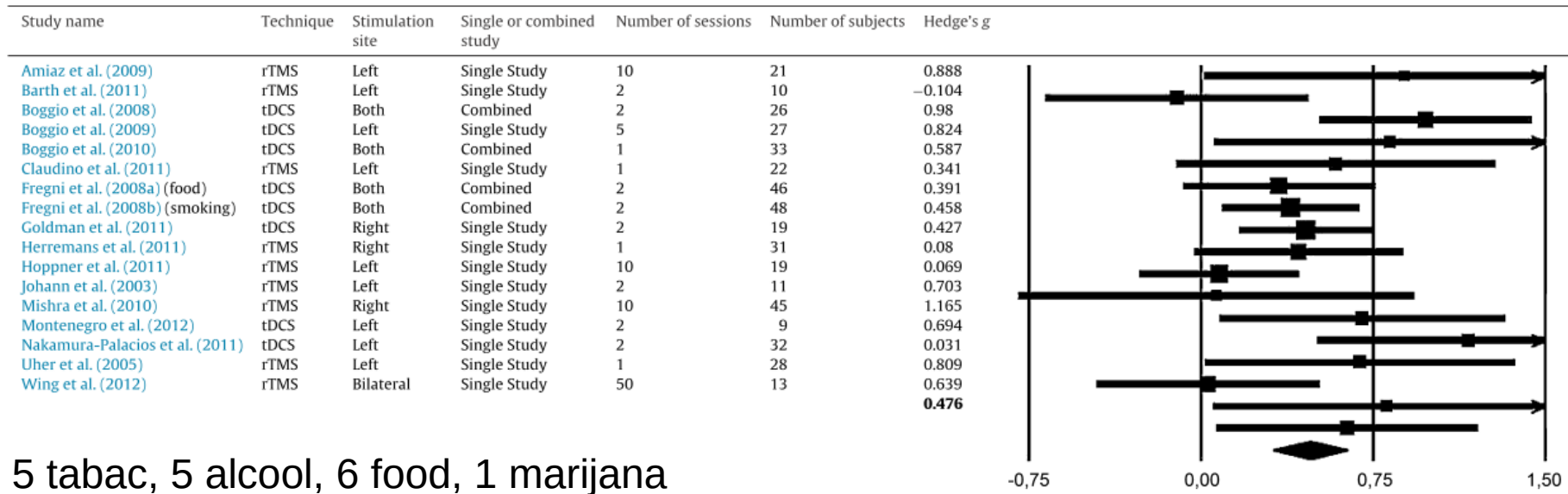
stimulation transcrânienne à courant continu



Source: www.diytdcs.com/category/device/page/2/

1^{ère} RS-MA

• rTMS et tDCS : effet sur le craving ?



(Hedge's g) of 0.476 (CI: 0.316–0.636)

= Taille de l'effet : moyen, en faveur des stimulations actives vs placebo sur la réduction du craving (DLPFC droit +++)

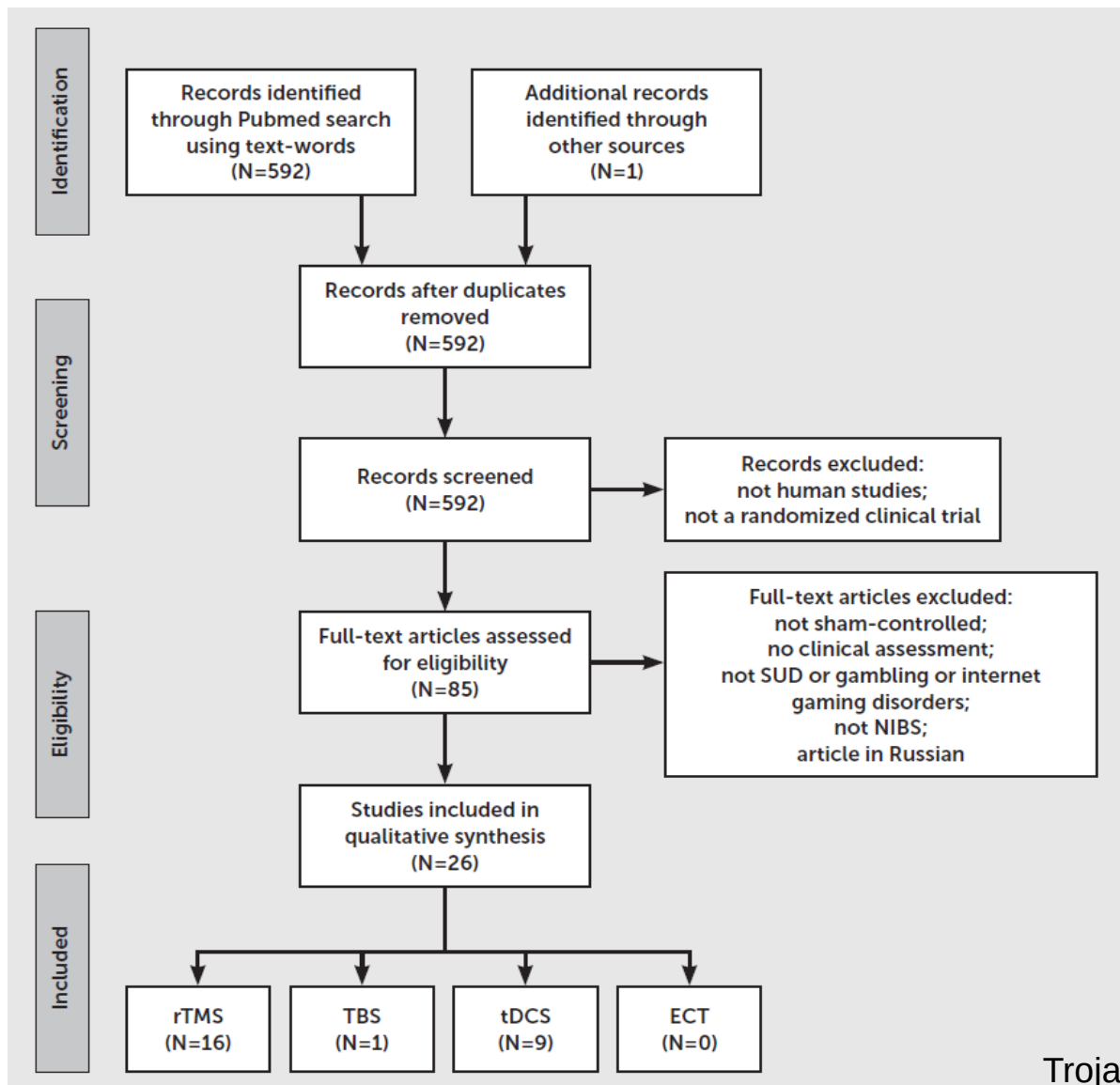
Outcome of Non-Invasive Brain Stimulation in Substance Use Disorders: A Review of Randomized Sham-Controlled Clinical Trials

Benoit Trojak, M.D., Ph.D., Anne Sauvaget, M.D., Ph.D., Shirley Fecteau, M.D., Ph.D., Laurence Lalanne, M.D., Ph.D., Jean-Christophe Chauvet-Gelinier, M.D., Ph.D., Sonja Koch, M.Sc., Samuel Bulteau, M.D., Daniele Zullino, M.D., Sophia Achab, M.D., Ph.D.

Non-invasive brain stimulation (NIBS) might be a new approach to treat substance use disorders (SUD). A systematic review and critical analysis was performed to identify potential therapeutic effects of NIBS on addictions. A search of the Medline database was conducted for randomized sham-controlled trials using NIBS in the field of addiction and published until August 2016. Twenty-six studies in various SUD met the inclusion criteria. Converging evidence indicates that NIBS might be a promising mean to treat patients with alcohol and tobacco use disorders, by acting on craving reduction and other mechanisms such as improvement in cognitive dysfunctions.

JNCN in Advance (doi: 10.1176/appi.neuropsych.16080147)

Revue systématique



- RCT
- rTMS, tDCS, TBS, ECT

= 26 RCT

Substances :

- Tabac : 16
- Alcool : 7
- Meth : 2
- MariJ : 1

Effets rapportés sur:

- Craving
- Réduction conso
- Maintien abstinence
- Fonctions cognitives

Revue systématique

- Autres revues systématiques :
 - Schluter 2018 (NIBS, substance)
 - Ekhtiari 2019 (NIBS, substance)
 - Gomis-Vicent 2019 (NIBS, addictions comp)
 - Hauer 2019 (rTMS, tabac)
 - Lupi 2019 (tDCS, substance)
 - Ward 2019 (NIBS, opioïd)
 - Young 2020 (NIBS, opioïd)
- Autres méta-analyses :
 - Kang 2019 (tDCS, tabac)
 - Ma 2019 (NIBS, cocaïne/meth/amphet)

Received: 6 August 2021

Accepted: 15 March 2022

DOI: 10.1111/add.15889

REVIEW

ADDICTION

SSA

Non-invasive brain stimulation for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis

Benjamin Petit¹  | Alexandre Dornier¹ | Vincent Meille¹ | Anastasia Demina¹  |
Benoit Trojak^{1,2}

¹Department of Addictology, University
Hospital of Dijon, Dijon, France

²University of Burgundy, Cognition, Action et
Plasticité Sensorimotrice, Dijon, France

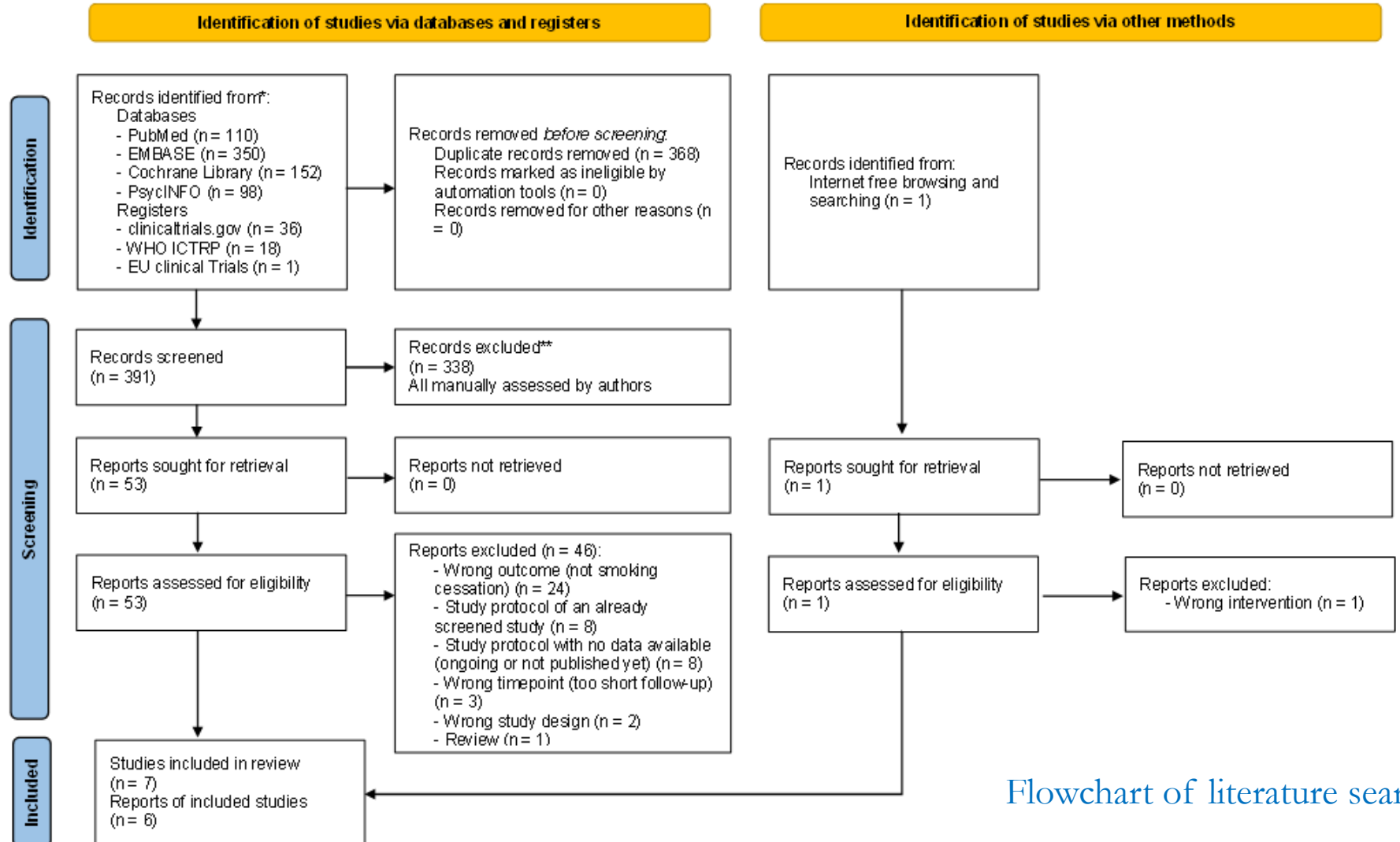
Abstract

Background and Aims: Non-invasive brain stimulation (NIBS) methods have showed promising results for the treatment of tobacco use disorder, but little is known about the efficacy of NIBS on sustained tobacco abstinence. We aimed to assess its effectiveness

Intérêt de la SCNI dans le sevrage tabagique ?

- Intervention : NIBS
- bases de données CENTRAL, MEDLINE, Embase et PsycINFO + registres d'essais clin
- RCT + essais cliniques
- Follow up ≥ 4 semaines

Méta-analyse NIBS / tabac

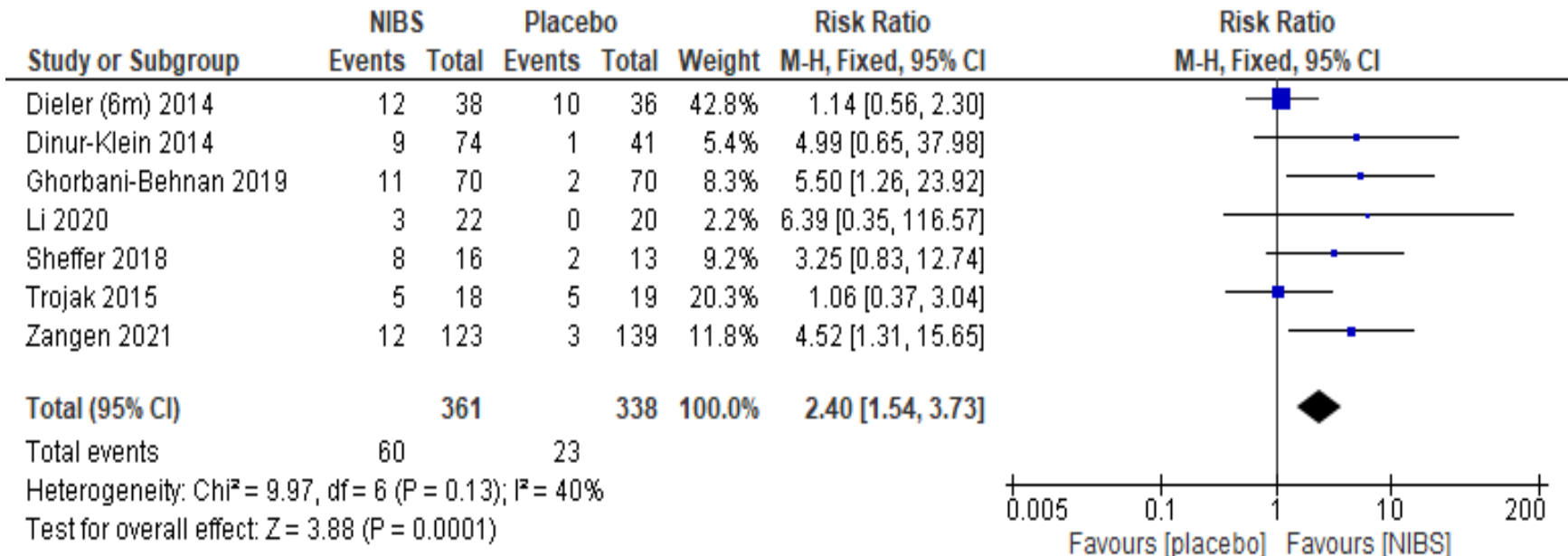


Flowchart of literature search

Authors (country, year of publication)	Baseline participant characteristics		Intervention group				Control group	Validated treatment/psychotherapy in combination with NIBS	Reported abstinence rate ≥ 4 weeks
	Number of randomised participants	Inclusion smoking criteria	Stimulation technique	Brain target	Stimulation parameters	Number of session			
Dieler (Germany, 2014)	74 (46% female)	FTND ≥ 3 and Nicotine dependence (ICD-10)	rTMS (iTBS 50 Hz)	Right DLPFC	80% MT, 600 pulses per session	4	Sham stimulation (coil 45° with 60% SM)	Cognitive-behavioral therapy	3, 6, 12 months
Dinur-Klein (Israel, 2014)	115 (38% female)	≥ 20 cigarettes/d	rTMS (1 Hz and 10 Hz, with H-coil for deepTMS)	Right and left lateral PFC and insula	120% MT, 990 pulses (10 Hz), 600 (1 Hz)	13	Sham stimulation (sham coil)	No	6 months
Ghorbani (Iran, 2019)	140 in NIBS groups and 35 in bupropion group (0% female)	TUD (DSM-5)	tDCS	Anode F3 / cathode F4	2 mA for 20 min	20	Sham stimulation (no current)	No	6 months
Li (US, 2020)	42 (55% female)	≥ 10 cigarettes/d and CO level > 10 ppm	rTMS (10 Hz)	Left DLPFC	100% MT, 3000 pulses per session	10	Sham stimulation (electrical stimulation through hydrogel conductive electrodes)	No	3 months
Sheffer (US, 2018)	29 (41% female)	5-20 cigarettes/d	rTMS (20 Hz)	Left DLPFC	110% MT, 900 pulses per session	8	Sham stimulation (sham coil)	No	3 months
Trojak (France, 2015)	37 (46% female)	FTND ≥ 7	rTMS (1 Hz)	Right DLPFC	120% MT, 360 pulses per session	10	Sham stimulation (sham coil)	Nicotine replacement treatment	6 weeks, 3 months
Zangen (US and Israel, 2021) Unpublished	262	TUD (DSM-5) and > 10 cigarettes/d (> 1 year)	rTMS (10 Hz, with H-coil for deepTMS)	Right and left lateral PFC and insula	120% MT, 1800 pulses per session	18	Sham stimulation (sham coil)	No	4 and 6 weeks, 4 months

Méta-analyse NIBS / tabac

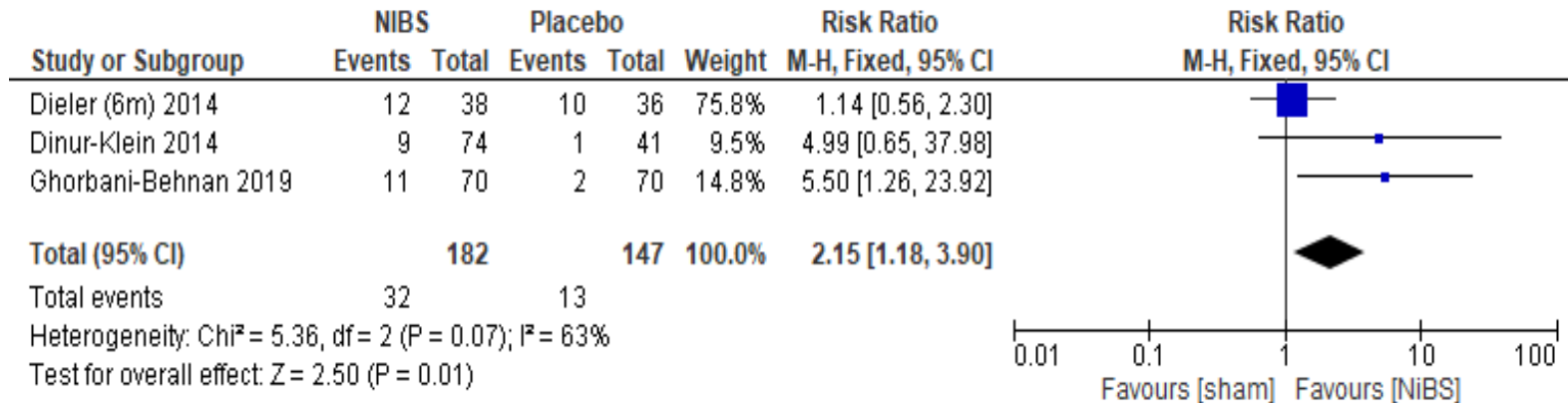
• Réduction des rechutes (dans les 3-6 mois)



Comparison of the point prevalence of smoking abstinence in the mid-term (3 to 6 months) in randomized sham-controlled NIBS studies (fixed effect model). Note : Dieler 6 months, Dinur-Klein 6 months, Ghorbani-Behna 6 months, Li 3 months, Sheffer 3 months, Trojak 3 months, Zangen 4 months

Méta-analyse NIBS / tabac

• Réduction des rechutes (dans les 6 mois)



Smoking cessation at 6 months:

RR : 1.55 for NRT (95% CI: 1.49 to 1.61),

RR : 1.62 for bupropion (95% CI 1.49-1.76),

RR : 2.24 for varenicline (95%CI: 2.06-2.43)

RR : 1.69 for e-cigarette (95% CI: 1.25-2.27) compared to pcb or no pharmacotherapy

Méta-analyse NIBS / tabac

• Biais et preuve

Risk of bias assessment for each included study (robvis visualization tool)

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Dieler 2014	+	+	+	×	-	×
Dinur-Klein 2014	×	+	+	+	×	×
Trojak 2015	+	×	×	+	+	×
Sheffer 2018	+	+	+	+	+	+
Ghorbani-Behnan 2019	+	-	+	+	+	-
Li 2020	+	+	+	+	+	+
Zangen 2021	+	×	+	+	×	×

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 × High
 - Some concerns
 + Low

Certainty assessment							N: of patients		Effect		Certainty	Importance
N: of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NIBS	Sham or TAU	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Sustained abstinence												
7	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	strong association all plausible residual confounding would suggest spurious effect, while no effect was observed	60/361 (16.6%)	23/338 (6.8%)	RR 2.40 (1.54 to 3.73)	95 more per 1000 (from 37 more to 186 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. 4 out of the 7 studies present a high risk of bias
b. Wide confidence intervals

Summary of the quality of evidence using GRADEpro for the main outcome

- TabacStim 1 – terminée -
- TabacStim 2 – terminée -
- TabacStim 3
- Redstim (PHRC-N) – terminée -
- Alcostim (PHRC-IR)
- StimNet
- ChemStim
- Cannapsy-stim (PHRCI)

Alcool: réduction de la consommation?

tDCS



PHRC-N

- RCT vs placebo
- 13 centres (Fr + Mo)
- **340 patients**
- 10 séances (26 min, 2 mA) / 1 semaine
- Suivi 6 mois

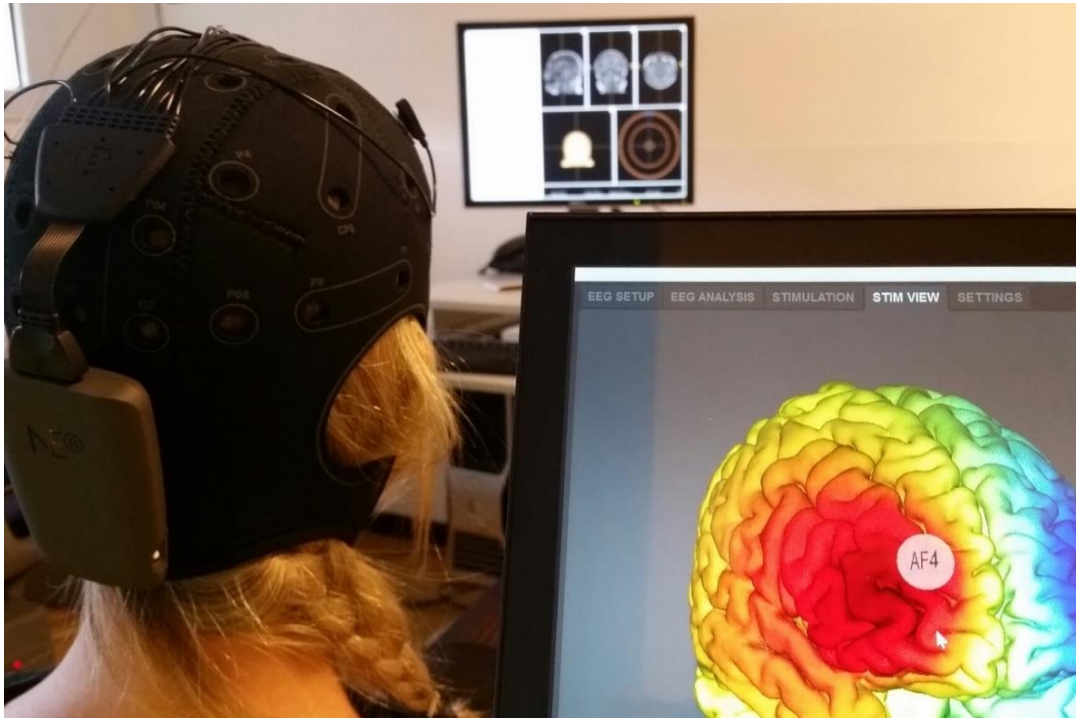
rTMS



PHRC-IR

- RCT vs placebo
- 4 centres (Fr)
- **140 patients**
- 10 séances (10 Hz) / 1 semaine
- Suivi 6 mois

Stimulation Transcrânienne à Courant Continu (STCC)

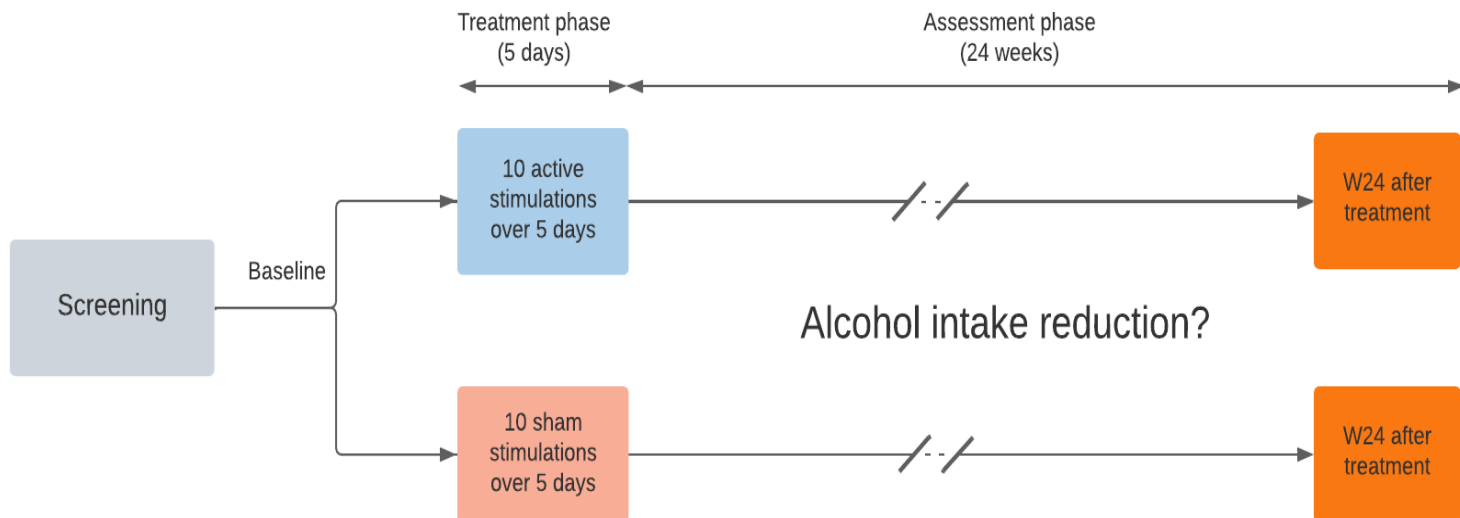


La STCC peut-elle aider les patients souffrant d'un Trouble de l'Usage d'Alcool (TUA) à réduire leurs consommations d'alcool ?

REDstim : design de l'étude

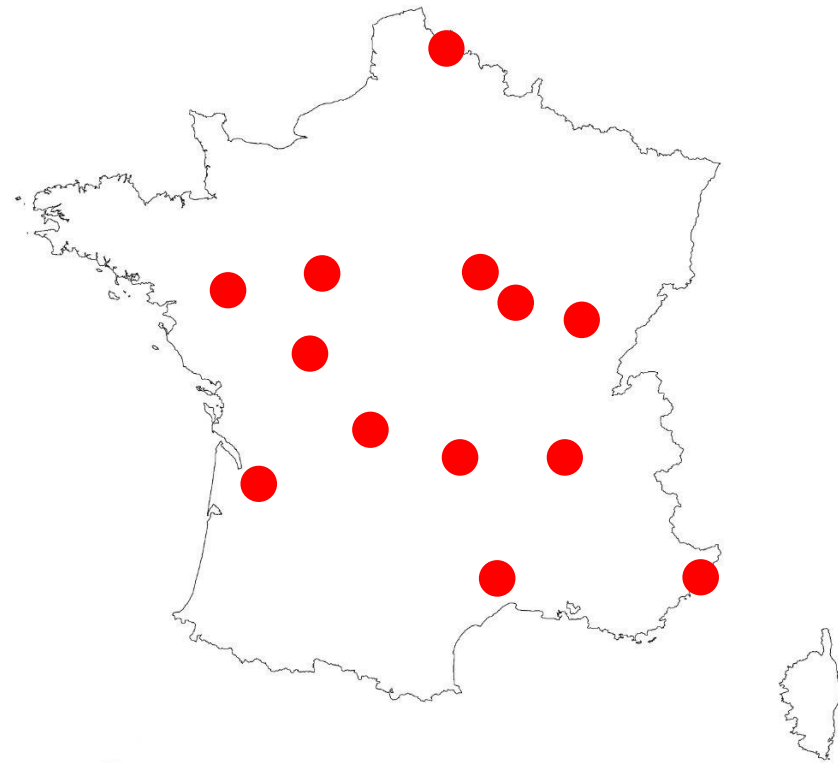


- Etude française, multicentrique
- Randomisée, contrôlée (placebo), en double aveugle, avec des groupes parallèles
- N=340 (octobre 2015 → Janvier 2022)



Investigateurs du groupe REDstim

1. Dijon (Pr B. Trojak - coordinateur)
2. Besançon (Pr P. Vandel)
3. Bordeaux (Pr M. Auriacombe)
4. Bron (Pr B. Rolland)
5. Clermont-Ferrand (Pr G. Brousse)
6. Lille (Dr M. Bubrovsky)
7. Limoges (Pr P. Nubukpo)
8. Monaco (Dr D. Szekely)
9. Montpellier (Pr S. Guillaume)
10. Nantes (Pr A. Sauvaget)
11. Poitiers (Pr W. El-Hage)
12. Semur-en-A (Dr T. Wallenhorst)
13. Tours (Pr N. Jaafari)





- **Device:** Neurostimulateur sans fil StarStim
- **Paramètres:**
 - Anode F4, cathode F3
 - 2 mA pendant 13 min
 - X 2 par jour (séparée de 20 min)
- **Stimulation:** soit active soit placebo
- **Duration:** 10 sessions pendant 5 jours consécutifs

Critères d'inclusion

- Adultes souffrant d'un TUA (DSM-5) léger, modéré ou sévère
- Motivés pour **réduire leurs consommations d'alcool**
- Au moins une tentative de réduction ou d'abstinence

Critères d'exclusion

- < 6 JFC* dans les 4 dernières semaines
- Alcool ≤ 40 g/j ♂; ≤ 20 g/j ♀
- > 3 jours d'abstinence avant l'inclusion
- Score CIWA ≥ 10
- Traitement addictolytique récent
- Atcd de delirium tremens
- Autres troubles de l'usage de substance (nicotine $\emptyset$)
- Troubles psychiatriques aigus ou HAM-D ≥ 24
- Changement récent de traitement psychotrope
- Contre indication à la STCC

*Jour de forte Consommation (JFC) = jour avec alcool ≥ 60 g ♂ and ≥ 40 g ♀

Changement dans la CJM et les JFC de la baseline à la semaine 24 après traitement

- Consommation Journalière Moyenne (CJM) = consommation moyenne sur 28 jours (en g/day)
- Jours de Forte Consommation (JFC) = nombre de jours avec ≥ 60 g d'alcool pur chez l'homme et ≥ 40 g chez la femme sur 28 jours

= Résultat co-primaire tel que recommandé (EMA)*



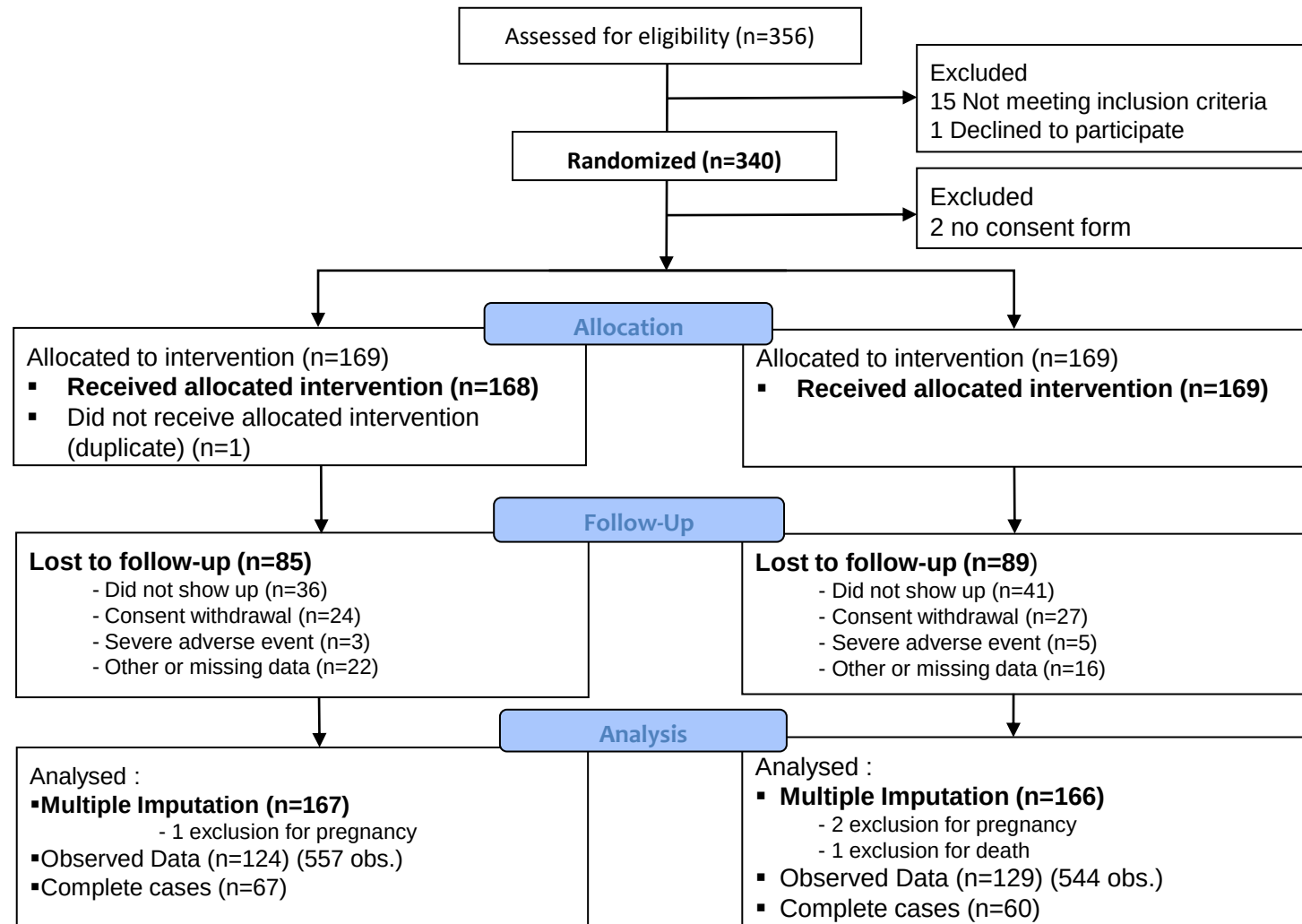
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Changement entre la baseline et la semaine 24 après traitement dans :

- Changement du niveau de risque selon les critères de l'OMS
- Proportion de sujets ayant une réduction de 50%, 70%, et 90 %
- Proportion of sujets qui parviennent à l'abstinence
- Diminution du niveau de sévérité selon l'échelle ADS
- Diminution du craving (EVA)
- Diminution du score de dépression (HDRS-17)
- Amélioration de la qualité de vie (SF-12)

- *Recommandée : Witkiewitz et al. Alcohol Clin Exp Res 2014

Diagramme de flux



Evolution dans la CJM et les JFC de la baseline à la semaine 24 post-traitement

Stimulation active VS placebo		CJM (g/jour)		JFC (jours)	
		Estimation [IC 98.75%]	<i>p</i> -value	Estimation [IC 98.75%]	<i>p</i> -value
Imputation Multiple	333	-6.8 [/ ; 1.4]	0.0314	-2.2 [/ ; -0.1]	0.0107*

* Seuil de significativité de 1.25% pour le résultat co-primaire

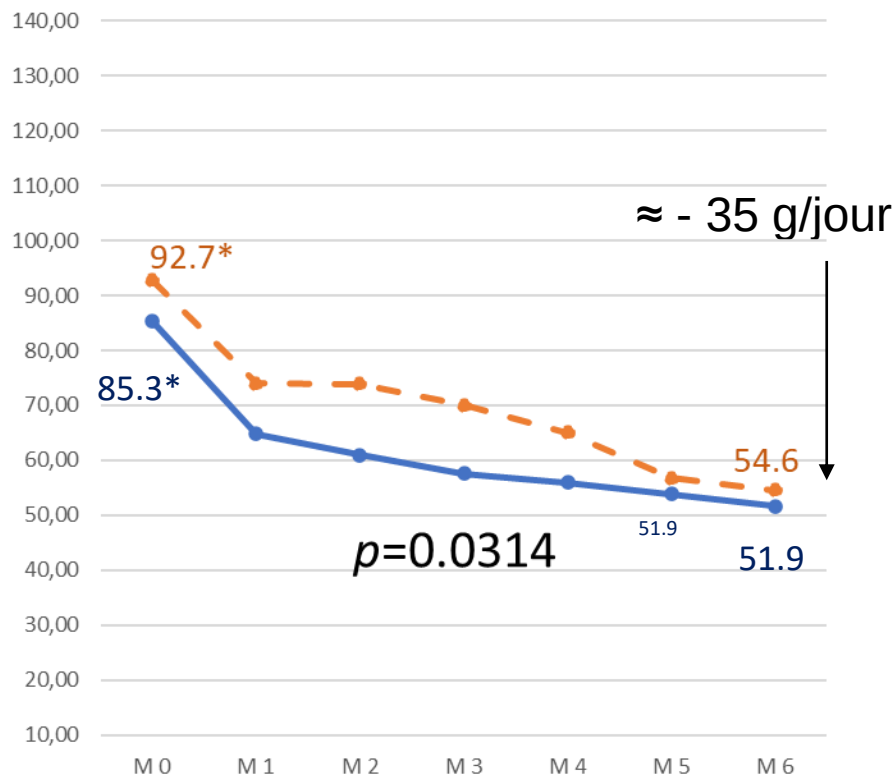
Evolution dans la CJM et les JFC de la baseline à la semaine 24 post-traitement

Stimulation active VS placebo	N	CJM (g/jour)		JFC (jours)	
		Estimation [IC 98.75%]	<i>p</i> -value	Estimation [IC 98.75%]	<i>p</i> -value
Imputation Multiple	333	-6.8 [/ ; 1.4]	0.0314	-2.2 [/ ; -0.1]	0.0107*
Données observées	253	-6.2 [/ ; 1.4]	0.0325	-2.1 [/ ; -0.2]	0.0072*
Cas complets	127	-5.2 [/ ; 5.5]	0.1375	-0.8 [/ ; 1.9]	0.2576

* Seuil de significativité de 1.25% pour le résultat co-primaire

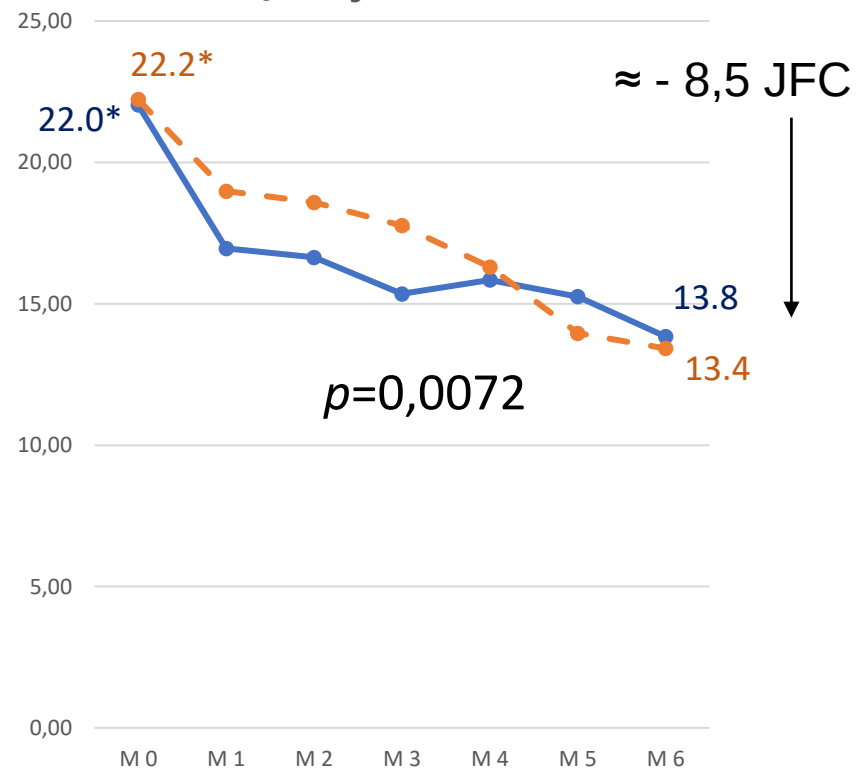
Résultats: données observées

CJM/jour



* $p=0.53$

JFC/28 jours



* $p=0.83$

Résultats secondaires

Stimulation active VS placebo	Cases observés			Cas complets		
	N	Estimation (IC 97.5%)	p-value	N	Estimation (IC 97.5%)	p-value
EVA max	276	0.01079 (/ ; 0.4530)	0.51915	103	0.28380 (/ ; 1.0288)	0.77435
OCDS	313	-0.16570 (/ ; 0.7987)	0.3678	103	1.94080 (/ ; 3.7060)	0.98425
50% réduction	253	1.000 (0.639 ; /)	0.4994	127	0.769 (0.426 ; /)	0.7857
70% réduction	253	1.187 (0.669 ; /)	0.2784	127	0.900 (0.449 ; /)	0.6177
CGI-index	301	-0.02567 (/ ; 0.9313)	0.4694	104	0.6840 (/ ; 1.7877)	0.8892
ASAT	263	-1.74770 (/ ; 4.7485)	0.29835	114	-2.68660 (/ ; 7.9374)	0.3086
ALAT	265	-1.6620 (/ ; 3.3673)	0.2579	114	-1.60980 (/ ; 5.8243)	0.3343
GGT	266	6.93150 (/ ; 26.1639)	0.76075	117	8.45160 (/ ; 27.8791)	0.80475
CDT	259	-0.35310 (/ ; -0.0378)	0.01415	112	-0.23330 (/ ; 0.1316)	0.1039
HDRS	283	-0.18510 (/ ; 0.6754)	0.33615	129	0.83060 (/ ; 1.9368)	0.93015
MoCA	270	-0.05914 (/ ; 0.2634)	0.35915	118	0.18450 (/ ; 0.5978)	0.8108

Nombre d'EI	Active STCC = 222	Placebo = 268
	n (%)	n (%)
Paresthésie	46 (20.7%)	72 (26.9%)
Asthénie	42 (18.9%)	42 (15.7%)
Céphalées	33 (14.9%)	32 (11.9%)
Sensation de brûlure	5 (2.3%)	4 (1.5%)
Erythème	5 (2.3%)	2 (0.8%)
Prurit	5 (2.3%)	1 (0,4%)
Sorties d'étude pour EI	3 (1.4%)	9 (3.4%)
Décès	1 (0.5%)	1 (0.5%)

STCC vs nalmefene : Modèle Mixte pour Données Répétées → 6 mois

	Etudes (patients randomisés)	Durée du traitemen t
STCC	REDSTIM (n=338)	5 jours
Nalmefene	ESENSE 2 (n=718)	24 semaines
	ESENSE 1 (n=604)	24 semaines
	SENSE (n=675)	24 semaines

Trojak et al. *Trials* (2016) 17:250
DOI 10.1186/s13063-016-1363-8

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access

Efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in reducing consumption in patients with alcohol use disorders: study protocol for a randomized controlled trial

Benoit Trojak^{1*}, Agnès Soudry-Faure², Nicolas Abello³, Maud Carpentier⁴, Lysiane Jonval⁵, Coralie Allard^{1,3}, Forough Sabzevari¹, Emilie Blaise¹, Eddy Ponavoy¹, Bernard Bonin¹, Vincent Meille¹ and Jean-Christophe Chauvet-Gelinier¹

European Neuropsychopharmacology (2015) 23, 1432–1442



A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence

Antoni Gual^{1,*}, Yuan He², Lars Torup³, Wim van den Brink^{4,1}, Karl Mann^{4,1}, for the ESENSE 2 Study Group

¹Neurosciences Institute, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

²U. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

³Academic Medical Center, Department of Psychiatry, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

⁴Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

*12; received in revised form 17 January 2013; accepted 28 February 2013

PRIORITY COMMUNICATION

Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene

Karl Mann, Anna Bladström, Lars Torup, Antoni Gual, and Wim van den Brink

0006-3223/336.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.020>

BIOL PSYCHIATRY

Crown Copyright © 2012 Published by Elsevier Inc on behalf of Society of Biological Psychiatry. All rights reserved.

Original Paper

Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study

Wim van den Brink¹, Per Sørensen², Lars Torup², Karl Mann³, Antoni Gual⁴ for the SENSE Study Group

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology
2014, Vol. 28(8) 733–744
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881114527362
jpp.sagepub.com
SAGE

STCC vs nalmefene : Modèle Mixte pour Données Répétées → 6 mois

	Etudes (patients randomisés)	Durée du traitement	Taux de sorties d'étude à M6	Type d'analyse [% CI]
STCC	REDSTIM (n=338)	5 jours	51.5%	ITT [98.75% CI]
Nalmefene	ESENSE 2 (n=718)	24 semaines	41%	PP [95% CI]
	ESENSE 1 (n=604)	24 semaines	46%	PP [95% CI]
	SENSE (n=675)	24 semaines	36.3%	PP [95% CI]

Trojak et al. *Trials* (2016) 17:250
DOI 10.1186/s13063-016-1363-8

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access

Efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in reducing consumption in patients with alcohol use disorders: study protocol for a randomized controlled trial

Benoit Trojak^{1*}, Agnès Soudry-Faure², Nicolas Abello³, Maud Carpentier⁴, Lysiane Jonval⁵, Coralie Allard^{1,3}, Forough Sabzevari¹, Emilie Blaise¹, Eddy Ponavoy¹, Bernard Bonin¹, Vincent Meille¹ and Jean-Christophe Chauvet-Gelinier¹

European Neuropsychopharmacology (2015) 23, 1432–1442



A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence

Antoni Gual^{a,*}, Yuan He^b, Lars Torup^b, Wim van den Brink^{c,1}, Karl Mann^{d,1}, for the ESENSE 2 Study Group

^aNeurosciences Institute, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

^bU. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

^cAcademic Medical Center, Department of Psychiatry, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

^dCentral Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

112; received in revised form 17 January 2013; accepted 28 February 2013

PRIORITY COMMUNICATION

Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene

Karl Mann, Anna Bladström, Lars Torup, Antoni Gual, and Wim van den Brink

0006-3223/336.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.020>

BIOL PSYCHIATRY

Crown Copyright © 2012 Published by Elsevier Inc on behalf of Society of Biological Psychiatry. All rights reserved.

Original Paper

Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study

Wim van den Brink¹, Per Sørensen², Lars Torup², Karl Mann³, Antoni Gual⁴ for the SENSE Study Group

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology
2014, Vol. 28(8) 733–744
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881114527362
jpp.sagepub.com
SAGE

ITT: intention de traiter; PP: per protocole

STCC vs nalmefene : Modèle Mixte pour Données Répétées → 6 mois



	Etudes (patients randomisés)	Durée du traitemen t	Taux de sorties d'étude à M6	Type d' analyse [% CI]	Résultats - données observés	
					CJM (g/jour)	JFC (jours/mois)
STCC	REDSTIM (n=338)	5 jours	51.5%	ITT [98.75% CI]	-6.2 [/ ; 1.4] p=0.0325	-2.1 [/ ; -0.2] p=0.0072*
Nalmefene	ESENSE 2 (n=718)	24 semaines	41%	PP [95% CI]	-5.0 [-10.6 ; 0.7] p=0.088	-1.7 [-3.1 ; - 0.4] p=0.012*
	ESENSE 1 (n=604)	24 semaines	46%	PP [95% CI]	-11.0 [-16.8 ; - 5.1] p=0.0003*	-2.3 [-3.8 ; - 0.8] p=0.0021*
	SENSE (n=675)	24 semaines	36.3%	PP [95% CI]	-3.5 [-9.2 ; 2.2] p=0.232	-0.9 [-2.1 ; 0.4] p=0.160

ITT: intention de traiter; PP: per protocole

STCC vs nalmefene : Modèle Mixte pour Données Répétées → 6 mois

	Etudes (patients randomisés)	Durée du traitemen t	Taux de sorties d'étude à M6	Type d' analyse [% CI]	Résultats - données observés		Résultats – imputation	
					CJM (g/jour)	JFC (jours/mois)	CJM (g/jour)	JFC (jours/mois)
STCC	REDSTIM (n=338)	5 jours	51.5%	ITT [98.75% CI]	-6.2 [/ ; 1.4] p=0.0325	-2.1 [/ ; -0.2] p=0.0072*	-6.8 [/ ; 1.4] p=0.0314	-2.2[/ ; -0.1] p=0.0107*
Nalmefene	ESENSE 2 (n=718)	24 semaines	41%	PP [95% CI]	-5.0 [-10.6 ; 0.7] p=0.088	-1.7 [-3.1 ; - 0.4] p=0.012*	-2.9 [-8.5 ; 2.8] p=0.318	-1.0 [-2.4 ; 0.3] p=0.129
	ESENSE 1 (n=604)	24 semaines	46%	PP [95% CI]	-11.0 [-16.8 ; - 5.1] p=0.0003*	-2.3 [-3.8 ; - 0.8] p=0.0021*	Non réalisée	
	SENSE (n=675)	24 semaines	36.3%	PP [95% CI]	-3.5 [-9.2 ; 2.2] p=0.232	-0.9 [-2.1 ; 0.4] p=0.160	Non réalisée	

ITT: intention de traiter; PP: per protocole

- REDstim = la + grande étude en SCNI jamais réalisée dans le TUA (la 2ème n=225; la 3ème n=100)
- Un niveau élevé d'abandons et de données manquantes, mais:
 - Habituel parmi les TUA
 - Seulement 5 jours de stimulation pour 6 mois de suivi
 - Réalisée sans mesure visant à renforcer observance/motivation (ex: BRENDA*)
- Réduction des consommations d'alcool dans les 2 groupes (TAC – 35 g/day; - 8.5 HDD), mais **statistiquement STCC > placebo (-2.2 HDD)**

STCC:

- Traitement court et bien toléré
- Avec des effets relativement prolongés

Résultats de l'étude:

- Analyses statistiques modernes et recommandées (ITT, MMDR, IM)
- Les résultats co-primaires sont cohérents entre eux
- Les résultats de l'IM sont cohérents avec les données de l'analyse de sensibilité

La réduction des consommations:

- = $\searrow$ les conséquences médicales ou les dommages ?

Dans REDstim:

- Les complications de l'alcool ne sont pas directement mesurées
- Statistiquement significatif, ... cliniquement pertinent?
- Le biais d'attrition ne peut pas être exclu (sorties d'étude > 51% à M6)
- Les résultats n'ont pas été obtenus sur une population cible (ex: patients avec un risque élevé)

Conclusion



- Le taux d'attrition élevé limite la portée de nos conclusions
- Toutefois, un effet significatif sur la consommation d'alcool sur 6 mois a été observé après seulement 5 jours de STCC
- Nos résultats confirment le potentiel prometteur de la STCC dans le TUA

Merci de votre attention