

# Alcoolodépendance : après le sevrage

## Troisième partie

### Certains médicaments sont utiles comme adjuvants au soutien médical



#### Préambule

Pour les patients alcoolodépendants ayant réussi un sevrage, c'est-à-dire à être abstinentes durant quelques jours et qui souhaitent prolonger cette abstinence, l'offre de soins est variée. Dans une première partie, n° 306 pages 270-273, nous avons présenté les données disponibles qui justifient de viser une abstinence, ou parfois une sobriété. Puis, dans une seconde partie, n° 306 pages 274-278, nous avons présenté l'évaluation des divers soutiens psychosociaux dans cet accompagnement. Dans cette troisième et dernière partie, nous abordons la place des médicaments dans l'aide à l'abstinence prolongée.

Dans ce texte, "alcool" est utilisé pour "alcool éthylique", alias "éthanol".

#### Résumé

● L'alcoolodépendance est une maladie psychocomportementale chronique et fréquente. Après sevrage, le projet thérapeutique habituel est une abstinence prolongée, voire le contrôle de la consommation (sobriété).

● Un soutien psychosocial est à la base de l'accompagnement des patients alcoolodépendants. Des médicaments sont-ils utiles pour favoriser une abstinence prolongée ? Pour répondre à cette question, nous avons

réalisé une synthèse utilisant la méthode habituelle de *Prescrire*, synthèse fondée principalement sur les essais avec suivi des patients durant au moins un an.

● L'*acamprosate* est le médicament le plus étudié, sur un suivi d'au moins un an des patients. Six essais randomisés versus placebo et un essai pragmatique ont montré qu'il augmente la proportion de patients abstinentes : environ 18 % à 45 % d'abstinence dans les groupes *acamprosate*, versus 5 % à 25 % dans les groupes placebo. Des résultats moins favorables à 4 mois,

dans un essai étatsunien, ont suggéré que l'efficacité dépend du degré d'adhésion préalable au projet d'abstinence. Dans un essai, des décès par décompensation cirrhotique ont semblé peut-être plus fréquents dans les groupes traités par *acamprosate* (absence de différence statistiquement significative).

● La *naltrexone* semble réduire la consommation alcoolique chez certains patients alcoolodépendants, mais sans preuve d'une efficacité durable sur l'abstinence. Elle a été peu étudiée au-delà de 6 mois de ►►

► **traitement.** Les nausées sont un effet indésirable fréquent. Il existe un risque de syndrome de sevrage sévère chez les patients dépendants aux opiacés, et d'interaction avec les antalgiques opiacés.

● Le *disulfirame*, qui provoque des réactions désagréables en cas d'association avec l'alcool, diminue la consommation alcoolique, surtout si la prise effective est supervisée par l'entourage ou un soignant. Cependant des effets indésirables graves, notamment des hépatites, parfois mortelles, ont été rapportés.

● Le *topiramate*, un antiépileptique, évalué versus placebo dans deux essais à 3 mois seulement, n'a pas eu une efficacité justifiant ses effets indésirables, notamment oculaires.

● Le *baclofène* a été évalué dans un essai chez 84 malades cirrhotiques à 3 mois seulement, qui a montré un taux d'abstinence nettement supérieur à celui observé avec le placebo. Un essai plus petit (39 patients) a eu des résultats à 4 semaines convergents. Ces premiers résultats justifient de poursuivre l'évaluation de ce médicament, qui expose à des effets indésirables dose-dépendants.

● Les essais ayant comparé *acamprosate*, *naltrexone* et *disulfirame* n'ont pas montré de différences décisives.

● En pratique, l'assiduité auprès des soignants ou des mouvements d'entraide et dans la prise des médicaments paraît associée à l'amélioration clinique. Une aide médicamenteuse apparaît utile, en prenant en compte la faible connaissance des effets indésirables à long terme de ces médicaments, ainsi que leurs effets chez des patients particuliers comme les patients cirrhotiques. L'*acamprosate* et la *naltrexone* sont les 2 médicaments de premier choix.

*Rev Prescrire* 2009 ; 29 (307) : 361-368.

**E**n France, on estime qu'environ 2 millions de personnes sont alcoolodépendantes. Chez ces patients, un contrôle durable de la consommation d'alcool apporte vraisemblablement des avantages sur les plans somatiques, relationnels et sociaux. Les limites de l'évaluation ne permettent pas de cerner une technique de prise en charge optimale pour atteindre cet objectif. Une relation soignant-patient de bonne qualité, dans la confiance, est souvent utile (1).

Cependant, la longue histoire des patients alcoolodépendants est souvent caractérisée par une succession de périodes de rémission (abstinence voire sobriété) et de reprises de la consommation d'alcool, tantôt brèves, plus souvent prolongées.

En plus du soutien médical, des médicaments sont-ils utiles pour favoriser une abstinence prolongée ? Pour répondre, nous avons réalisé une synthèse utilisant la méthode habituelle de *Prescrire* (rappelée en fin des première et deuxième parties de ce dossier, n° 306 page 273).

Un très grand nombre de médicaments ont été proposés pour aider les patients alcoolodépendants à éviter la perte de contrôle de leur consommation d'alcool (2,3). Début 2009, trois d'entre eux, l'*acamprosate*, la *naltrexone* et le *disulfirame* sont munis d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication. Ce n'est pas le cas du *topiramate*, ni du *baclofène*.

Pour cette synthèse, nous avons privilégié les essais au cours desquels les patients ont été suivis au moins un an.

### **Acamprosate : 15 % à 20 % de patients abstinentes en plus après un an**

L'*acamprosate* n'est pas un médicament du sevrage (4,5). Il est destiné à diminuer l'appétence pour l'alcool.

**Six essais randomisés versus placebo : relativement efficace à un an.** L'évaluation clinique de l'*acamprosate* repose sur de nombreux essais comparatifs randomisés, en double aveugle, versus placebo, menés dans divers pays d'Europe et aux États-Unis d'Amérique. Dans six essais, les patients ont été suivis sur

une durée totale d'environ un an ou plus (6 à 11). De plus, on dispose des résultats d'un essai "pragmatique", *acamprosate* versus la même prise en charge sans *acamprosate*, mené en France avec un suivi de plus de un an (12).

Cinq des essais versus placebo, chez 1 670 patients au total, ont évalué le taux de patients totalement abstinents au cours du suivi (6 à 10). Ils ont eu des résultats convergents : à la fin des 12 mois de traitement, en intention de traiter, le taux d'abstinence a été plus élevé de manière statistiquement significative que dans les groupes placebo : environ 18 % à 45 % d'abstinence dans les groupes *acamprosate*, versus 5 % à 25 % dans les groupes placebo. La proportion de jours sans alcool, a été plus élevée dans les groupes *acamprosate* : 35 % à 62 % des jours, versus 21 % à 49 % dans les groupes placebo. Les résultats 6 mois ou 12 mois après l'arrêt du traitement sont difficiles à interpréter étant donné les forts taux de perdus de vue : entre 50 % et 84 %, selon les groupes et les essais.

Dans la plupart de ces essais, l'*acamprosate* a été proposé à raison de 1,3 g par jour chez les patients qui pesaient moins de 60 kg, et de 2 g par jour chez les autres.

**Mauvais résultats d'un essai à 4 mois.** Un autre essai, étatsunien (essai dit *Combine*), a comparé, entre autres, un groupe de 605 patients traités par 3 g par jour d'*acamprosate*, versus 616 patients traités par placebo (a). Cet essai a par ailleurs servi à évaluer diverses formes de soutien psychosocial, ainsi que la *naltrexone*. Au terme du traitement d'une durée de 4 mois et au terme du suivi prolongé jusqu'à un an, la proportion de jours d'abstinence n'a pas été statistiquement différente entre les groupes *acamprosate* et placebo : de l'ordre de 75 % à 4 mois et de 61 % à 12 mois (13).

L'absence de bénéfice lié à la prise d'*acamprosate*, à 4 mois et à la fin du suivi un an plus tard, a surpris les auteurs de l'essai et les commentateurs (13,14). La seule explication évoquée a été la différence de durée d'abstinence avant inclusion dans l'essai. Dans l'essai étatsunien, le traitement était débuté après 4 jours d'abstinence, alors que dans les autres essais environ 2 à 4 semaines

étaient requises, ce qui aurait pu sélectionner des patients de motivation différente (13).

**Un essai randomisé "pragmatique" français : relativement efficace à un an.** Un autre essai clinique randomisé, non aveugle "pragmatique", c'est-à-dire réalisé dans des conditions aussi proches que possible de ce qui est fait en pratique, a été réalisé en France, entre 1998 et 2000 : 149 médecins généralistes ont inclus, dans les conditions habituelles de leur exercice, 422 patients alcoolodépendants (12). Un groupe a reçu pendant un an, un soutien "médical" habituel et été traité par *acamprosate* (à raison de 1,3 g à 2 g par jour), et l'autre groupe n'a eu que le soutien "médical" habituel, sans placebo. Le critère principal de jugement reposait sur un score d'évaluation des problèmes liés à l'alcool, à l'aide d'un questionnaire dit ARPQ (b).

Au terme de l'essai, 64 % des patients du groupe *acamprosate* n'avaient plus aucun problème lié à la consommation d'alcool selon le questionnaire ARPQ, versus 50 % dans l'autre groupe ( $p = 0,005$ ). Le pourcentage de jours sans consommation d'alcool pendant l'année de l'essai a été de 81 % dans le groupe *acamprosate*, versus 67 % dans l'autre groupe ( $p < 0,001$ ) (12).

**Attention chez les patients cirrhotiques.** Les effets indésirables de l'*acamprosate* sont dose-dépendants : diarrhée, nausées, vomissements, et, moins souvent, des douleurs abdominales (15). Des effets indésirables cutanés ont été rapportés : prurit, rash maculopapulaire, et rarement des éruptions bulleuses. Des cas de dépression et de fluctuation de la libido ont été attribués à l'*acamprosate* (c). Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été rares au cours des essais.

Aucun décès n'a été attribué à l'*acamprosate* par les investigateurs. Dans l'essai "pragmatique" français, dans lequel cancer et cirrhose n'étaient pas des critères d'exclusion, 8 décès sont survenus dans le groupe *acamprosate*, dont 4 étaient en rapport avec une décompensation cirrhotique, versus 2 décès dans le groupe non traité par *acamprosate*, dont aucun en rapport avec une cirrhose ( $p = 0,06$  selon nos calculs) (16).

Dans les autres essais randomisés au cours desquels la phase médicamenteuse a duré un an, 1,7 % des patients sont décédés parmi les 1 042 patients des groupes *acamprosate*, versus 0,9 % parmi les 868 patients des groupes placebo ou sans médicament ( $p = 0,13$  d'après nos calculs) (6 à 10, 12, 13). Cirrhose et cancer étaient des critères d'exclusion de ces essais, et les causes de décès n'ont pas toujours été rapportées.

Aucun décès n'a été rapporté chez les 303 patients traités par *acamprosate* durant 4 mois, dans l'essai dit Combine (13).

### Naltrexone par voie orale : efficacité minime

La *naltrexone* est un antagoniste des récepteurs morphiniques (17).

L'évaluation à long terme de la *naltrexone* est moins fournie que celle de l'*acamprosate*. L'évaluation initiale montrait une certaine efficacité préventive vis-à-vis des réalcoolisations intenses au bout de 12 semaines de traitement (17). Notre recherche documentaire a recensé trois essais cliniques randomisés *naltrexone* versus placebo, avec un suivi d'au moins un an, tous réalisés aux États-Unis d'Amérique (d) (18).

### Peu ou pas d'efficacité durable.

Un essai clinique randomisé de la *naltrexone*, a inclus 627 patients alcoolodépendants, dont le projet thérapeutique était l'abstinence (19). Environ 1 patient sur 5 consommait du haschich, et 1 patient sur 10 de la cocaïne. Un traitement psychologique de type "traitement en 12 étapes" (décrit en deuxième partie de ce dossier, n° 306 p. 275) a été systématiquement associé et la participation aux réunions Alcooliques Anonymes conseillée. Cet essai a comparé *naltrexone* à raison de 50 mg par jour pendant 12 mois, versus *naltrexone* 50 mg par jour pendant 4 mois et ensuite placebo, versus placebo pendant 12 mois. Il n'a été observé aucune différence de consommation d'alcool entre les 3 groupes, ni à 4 mois, ni à 12 mois (19) (e).

Dans un autre essai clinique randomisé, 128 patients alcoolodépendants ont été traités après une hospitalisation pour sevrage, soit par *naltrexone* à raison de 50 mg par jour,

soit par placebo, pendant 3 mois. Le projet thérapeutique était l'abstinence. La participation aux réunions Alcooliques Anonymes était conseillée. En fin de traitement et neuf mois plus tard, il n'y a pas eu de différence entre les groupes en termes de rechutes, ni de délai jusqu'au premier jour de forte alcoolisation, ni de nombre de jours de forte alcoolisation. Les effets indésirables n'ont pas été rapportés (20) (a).

Dans l'essai dit Combine, parmi les divers groupes comparés versus placebo, se trouvaient un groupe de 611 patients traités par *naltrexone* à raison de 100 mg par jour, et un groupe de 305 patients traités par l'association *naltrexone* + *acamprosate* (f). Cet essai, cité plus haut, a par ailleurs servi à évaluer diverses formes du soutien psychosocial, ainsi que l'*acamprosate*. Au terme du traitement d'une durée de 4 mois, l'efficacité de la *naltrexone* a paru minime : 71,4 % des patients ont eu au moins un jour de forte alcoolisation dans le groupe *naltrexone*, versus 68,2 % dans le groupe placebo. En fin de traitement et en fin de suivi, la proportion de jours d'abstinence n'a pas été différente : de l'ordre de 77 % à 4 mois et 64 % à 12 mois (13).

Associer *naltrexone* + *acamprosate* n'a pas amélioré les résultats (13).

**Effets indésirables : nausées fréquentes.** Les effets indésirables de la *naltrexone* sont nombreux : surtout des nausées (de fréquence variable selon les essais, chez 8 % à 34 % des patients), vomissements, diar- ►►

a- Ces essais ont été financés surtout sur fonds publics étatsuniens, mais les éventuels conflits d'intérêt des auteurs de l'essai ne sont pas signalés (réf. 13,20).

b- Il s'agit de la traduction française du Alcohol-Related Problem Questionnaire (ARPQ), qui répertorie les problèmes liés à l'alcool. Il comprend 11 questions portant, entre autres, sur la santé, le travail, la famille et l'entourage, les rapports avec la justice, les problèmes financiers (réf. 12,44).

c- En France, en février 2009, une mise en garde supplémentaire a été ajoutée au résumé des caractéristiques (RCP) de Aotal® (*acamprosate*) : « Alcool, dépression et suicide étant étroitement liés, il convient de surveiller tout changement d'humeur ou de comportement chez les patients au cours de sevrage sous *acamprosate* » (réf. 45).

d- Le nalméféne, une substance structurellement proche de la *naltrexone*, et d'effets analogues à ceux de la naloxone, a été évalué dans l'abstinence alcoolique avec un recul de 12 semaines seulement (réf. 46,47).

e- Un autre mode d'évaluation de la consommation d'alcool a eu des résultats plus en faveur de la *naltrexone* (réf. 48).

f- La dose quotidienne de *naltrexone* recommandée habituellement et retenue par le RCP version dictionnaire Vidal 2009 est de 50 mg par jour (réf. 21).

► rhée, somnolence, difficultés d'endormissement, anxiété, troubles de l'humeur, douleurs musculo-articulaires, céphalées (5,13,19,21).

Des augmentations du taux de transaminases hépatiques ont été rapportées, surtout chez des patients obèses. Au cours de l'essai dit Combine, sur 309 patients traités seulement par *naltrexone*, une élévation des transaminases supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale a conduit à arrêter le traitement chez 12 patients. Il y a eu retour à la normale après arrêt du médicament chez les 10 patients suivis (13).

Dans les 2 essais dont le compte rendu mentionne les effets indésirables, chez un total de 518 patients traités par *naltrexone*, dont seulement 209 pendant 1 an, aucun décès n'a été rapporté (13,19).

En raison de son effet antagoniste morphinique, la *naltrexone* provoque des syndromes de sevrage graves chez les patients dépendants aux opiacés (17). Lorsque un traitement antalgique par opiacé s'avère nécessaire durant un traitement par *naltrexone*, une plus forte dose d'opiacé est souvent nécessaire pour soulager la douleur.

**Une forme injectable de la naltrexone : pas convaincante.** Une mauvaise observance est une des hypothèses évoquées pour justifier les mauvais résultats de la *naltrexone* orale. Pour contourner cet obstacle, une forme injectable de *naltrexone* d'action prolongée a été évaluée versus placebo.

L'essai randomisé le plus probant a été réalisé aux États-Unis d'Amérique, chez 624 patients alcoolodépendants sevrés, visant l'abstinence ou la sobriété (22). Un tiers des patients ont reçu une injection mensuelle de 380 mg de *naltrexone* d'action prolongée, un tiers une injection mensuelle de 190 mg de *naltrexone* d'action prolongée, et un tiers une injection de placebo, pendant 6 mois. Un traitement psychologique de type comportementaliste était associé.

Au terme du traitement, le taux de forte alcoolisation a été réduit de 25 % dans le groupe *naltrexone* 380 mg par rapport au groupe placebo ( $p = 0,03$ ) (22). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en terme d'abstinence ou de consommation à risque. La *naltrexone*

190 mg n'a pas eu d'efficacité statistiquement différente du placebo.

Dans le groupe *naltrexone* 380 mg, les effets indésirables statistiquement plus fréquents que dans le groupe placebo ont été : nausées (33 % versus 11 % dans le groupe placebo) ; fatigue (20 % versus 11 %) ; diminution de l'appétit (13 % versus 1 %) ; sensations vertigineuses (13 % versus 1 %). Des réactions locales au point d'injection ont été observées dans environ 12 % des cas. Chez 6 patients traités par la *naltrexone*, ces réactions locales ont conduit à interrompre le traitement, versus un seul dans le groupe placebo. Une pneumonie à éosinophiles et une pneumopathie interstitielle, d'évolution favorable, ont été attribuées aux injections de *naltrexone* injectable d'action prolongée. Aucun décès n'a été signalé (22).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'essai clinique randomisé ayant comparé *naltrexone* injectable versus *naltrexone* orale.

### Disulfirame : efficace sous condition, mais avec des effets indésirables graves

Le *disulfirame* est un inhibiteur d'une enzyme, et provoque, en cas de consommation d'alcool, une élévation du taux sérique d'acétaldéhyde. Cette évaluation est censée se manifester par des symptômes désagréables : flush du visage, tronc et membres, palpitations, nausée, malaise de type hypotension artérielle, céphalées (23,24). Cet effet est appelé "effet antabuse".

Le *disulfirame* est proposé depuis les années 1960, par voie orale, lorsque l'objectif est l'abstinence totale, comme appoint au traitement psychosocial de soutien habituel. Sa durée d'action est brève, de sorte que son efficacité nécessite chaque jour une prise effective.

**Un petit effet sur le nombre de jours sans alcool, sans effet sur l'abstinence durable.** L'évaluation à long terme du *disulfirame* repose surtout sur un essai randomisé, chez 605 hommes, qui a comparé la prise quotidienne, pendant un an, d'un comprimé de 250 mg de *disulfirame*, versus un comprimé de 1 mg de *disulfirame* (à titre de quasi-placebo), versus un comprimé de *vitamine B2*

(alias *riboflavine*, à titre de placebo) (25). Les comprimés étaient d'aspect identique. Les patients des groupes *disulfirame* étaient informés de la nature du comprimé qu'ils avaient à ingérer, mais n'en connaissaient pas le dosage, et étaient informés du risque de symptômes désagréables en cas de prise d'alcool. Les patients du groupe placebo n'étaient pas avertis de la nature du médicament. Tous recevaient un suivi spécialisé, avec consultation hebdomadaire pendant 6 mois, puis toutes les 2 semaines ensuite et étaient incités à participer aux réunions Alcooliques Anonymes.

L'avantage observé dans le groupe *disulfirame* 250 mg a été une diminution du nombre de jours d'alcoolisation au cours de l'année de suivi : en moyenne 49 jours dans le groupe *disulfirame* 250 mg, versus environ 80 jours dans les autres groupes (25). Il n'y a pas eu de différence en termes de proportion de patients totalement abstinents (environ 19 %), ni en termes de délai jusqu'à la première alcoolisation, ni en termes d'état de santé, ni de situation sociale.

Une analyse de sous-groupe a montré une corrélation statistiquement significative entre l'abstinence et l'observance, mais sans lien avec le médicament utilisé (25).

Un autre essai *disulfirame* sans accompagnement psychosocial, versus diverses approches thérapeutiques non médicamenteuses, chez 150 patients, n'a pas montré de différence d'efficacité (26).

Pour améliorer l'observance, des implants de *disulfirame* ont été proposés. Des raisons pharmacologiques, un essai clinique négatif, le constat des complications cutanées ont conduit à l'abandon de cette méthode (24,27).

**Disulfirame sous supervision d'un proche : peut-être utile dans des cas particuliers.** Une autre proposition, pour améliorer l'observance, est que le *disulfirame* soit pris sous le contrôle d'une tierce personne (un proche, un soignant), voire sous contrainte sociale, professionnelle ou judiciaire par exemple.

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'essai ayant comparé des prises "libres" de *disulfirame* versus des prises supervisées.

Un essai randomisé britannique, non aveugle, a comparé la prise supervisée quotidiennement de *disulfirame* (à raison de 200 mg par jour), versus *vitamine C*, chez 126 patients alcoolodépendants (85 % d'hommes, âgés en moyenne de 43 ans), pendant 6 mois (28). Le superviseur était le plus souvent le conjoint, sinon une personne proche ou un soignant.

Le nombre de jours sans alcool a été plus élevé dans le groupe *disulfirame* : en moyenne sur 6 mois, 156 jours déclarés sans alcool dans le groupe *disulfirame*, versus 131 jours dans le groupe *vitamine C*. D'autres mesures ont aussi montré que la consommation d'alcool était plus faible, de manière statistiquement significative, dans le groupe *disulfirame*.

**Des effets indésirables graves parfois.** Les effets désagréables mais bénins, liés à l'interaction avec la prise d'alcool, sont des effets attendus.

Cependant cette interaction provoque parfois des effets indésirables dont l'intensité et la durée nécessite une surveillance spécifique, voire une hospitalisation. Les réactions les plus graves sont : dépression respiratoire, troubles cardiaques (arythmie, infarctus, collapsus), perte de conscience, convulsions. Des décès ont été rapportés (29). Chez des patients asthmatiques, des bronchospasmes ont été observés.

Les autres effets indésirables graves imputés au *disulfirame* sont : hépatites sévères, parfois mortelles ; polyneuropathie ; névrite optique rétrobulbaire (23,29,30).

Les effets indésirables les plus fréquents sont bénins : goût et odeurs de l'haleine ou du corps désagréables, céphalées, troubles de l'érection (29).

**Des interactions médicamenteuses à prévoir.** Le *disulfirame* est un inhibiteur de l'activité de l'isoenzyme hépatique CYP 2E1 du cytochrome P450. Une augmentation de l'effet de divers médicaments a été rapportée : *phénytoïne*, *antivitamine K*, *rifampicine*, *isoniazide*.

Certains médicaments ont parfois augmenté l'intensité des réactions du *disulfirame* avec l'alcool : antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (réaction sévère) ; *métronidazole* (psy-

chose aiguë), neuroleptiques phénothiaziniques (hypotension), alpha- et bêtabloquants (troubles cardiaques) (29).

À l'inverse, les benzodiazépines semblent diminuer l'intensité de ces réactions.

### **Topiramate : pas grande efficacité**

Dans l'aide au maintien de l'abstinence alcoolique, selon notre recherche documentaire, deux essais randomisés ont comparé le *topiramate*, un antiépileptique, à doses atteignant progressivement 300 mg par jour, versus placebo, chez 371 et 150 patients alcoolodépendants (31,32). Les résultats au bout de 3 mois de traitement ont été en faveur d'une efficacité de faible ampleur sur la consommation d'alcool.

Les effets indésirables les plus préoccupants de cet antiépileptique sont oculaires : myopies aiguës, glaucomes aigus liés au déplacement du cristallin et de l'iris. Les effets neuropsychiques sont des effets indésirables gênants et fréquents (33). Ces effets indésirables ne semblent pas justifiés au vu d'une efficacité pas plus importante que celle des autres options thérapeutiques.

### **Baclofène : à évaluer davantage**

Le *baclofène* est un myorelaxant utilisé principalement en traitement de certaines spasticités musculaires (34).

Notre recherche documentaire a recensé un essai *baclofène* (à raison de 15 mg par jour en trois prises) versus placebo, dans l'aide au maintien de l'abstinence alcoolique, chez 84 malades cirrhotiques, alcoolodépendants (35).

Après 3 mois de traitement, 71 % des patients étaient totalement abstinents dans le groupe *baclofène*, versus 29 % dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Le taux de rechute d'alcoolisation, la mesure de l'envie impérieuse d'alcool (sur l'échelle dite "obsessive compulsive craving scale"), et divers critères biologiques ont également été en faveur du *baclofène*. Il n'y a eu ni symptôme de manque, ni

rebond de consommation alcoolique au cours des 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. Il n'a pas été rapporté de différence d'effet indésirable notable.

Un autre essai, chez 31 patients alcoolodépendants, a eu des résultats à 4 semaines convergents (36).

Dans d'autres situations cliniques, à doses parfois plus importantes, les effets indésirables rapportés ont été : le plus souvent, sensations vertigineuses, nausées, fatigue, confusion, douleurs et faiblesses musculaires, hypotension (34). Un syndrome de sevrage et des crises convulsives ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du *baclofène* (37).

Les effets indésirables sont dose-dépendants et des surdoses graves, avec dépression respiratoire, coma, convulsions ont été observées. Des intoxications, survenues dans un contexte d'insuffisance rénale, ont été rapportées (34). L'association avec un bêtabloquant expose à un risque d'hypotension artérielle (38).

Les résultats observés justifient de poursuivre l'évaluation de ce médicament.

### **Peu de différences de balances bénéfiques-risques entre médicaments**

La *naltrexone* (à raison de 50 mg par jour) a été comparée versus *acamprosate* (à raison 2 g par jour maximum, adapté au poids), et parfois versus *disulfirame*, dans plusieurs essais randomisés.

Ni le *topiramate*, ni le *baclofène* n'ont été comparés aux autres médicaments du maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.

**Naltrexone : peut-être plus efficace que l'acamprosate, mais avec plus d'effets indésirables.** Dans un essai espagnol, non aveugle, 157 adultes alcoolodépendants sevrés, qui visaient l'abstinence, ont été traités et suivis durant 1 an (g) (39). Ils ont reçu soit de l'*acamprosate*, soit de la *naltrexone*. Afin de se rapprocher de la pratique clinique quotidienne d'une consultation de psychiatrie, la prescription de *disulfirame* était autorisée. ▶▶

g- Les éventuels conflits d'intérêts des auteurs de l'essai ne sont pas signalés.

► Les résultats ont été en faveur de la *naltrexone*, avec une différence moyenne de 20 jours de plus par rapport à l'*acamprosate* pour le délai avant la première rechute d'alcoolisation à risque ( $p = 0,02$ ) (h). Au cours du suivi, la proportion de jours avec forte alcoolisation a été plus faible dans le groupe *naltrexone* : environ 35 % des jours, versus 51 % dans le groupe *acamprosate* ( $p = 0,03$ ).

Les effets indésirables ont été statistiquement plus fréquents dans le groupe *naltrexone* : nausées (25 % versus 4 % dans le groupe *acamprosate*), douleurs abdominales (23 % versus 4 %), sensations vertigineuses (35 % versus 2 %) ; le plus souvent ils ont cédé après les 2 premières semaines de traitement (39).

Cependant, dans l'essai étatsunien dit Combine, parmi les patients traités seulement par *naltrexone* ou par *acamprosate*, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative d'efficacité en fin de traitement à 4 mois, ni en fin de suivi après un an (13).

**Disulfirame : délai avant rechute d'alcoolisation plus long.** Dans un essai non aveugle, finlandais, 280 patients alcoolodépendants ont été traités durant 12 semaines, puis à la demande des patients selon leur "craving" (envie impérieuse d'alcool) pendant les 40 semaines suivantes (i)(40). Cet essai a comparé *naltrexone*, versus *acamprosate*, versus *disulfirame* à dose variable. Tous les patients ont eu un soutien par psychothérapie de type comportemental.

Au cours des 3 mois de traitement, les résultats ont été en faveur du *disulfirame* sur certains critères : le délai avant la première rechute d'alcoolisation intense a été de 47 jours dans le groupe *disulfirame*, 18 jours dans le groupe *acamprosate*, et 22 jours dans le groupe *naltrexone* ( $p < 0,001$  pour la comparaison *disulfirame* versus chacun des deux autres) (40). Un certain avantage pour le *disulfirame* a persisté au cours du suivi avec traitement à la demande. Le taux de patients restés totalement abstinents n'a pas été rapporté. Dans l'essai finlandais, il y a eu 6 élévations des transaminases ( $> 200$  UI) dans le groupe *disulfirame*, versus aucune dans les autres groupes. Cinq événements ont été jugés graves : 4 dans le groupe *acamprosate* (1 ivresse, 1 suicide et

2 noyades), 1 dans le groupe *naltrexone* (un accident de la voie publique) (40).

Dans une clinique psychiatrique privée de Bombay, en Inde, deux essais ont comparé, versus *disulfirame* (250 mg par jour sous supervision), dans un essai *naltrexone* (50 mg par jour), dans l'autre *acamprosate* (2 g par jour), chez 100 patients alcoolodépendants dans chaque essai (39,40). Une psychothérapie de soutien a été systématique. Les patients ont reçu éventuellement de la *sertraline* en cas de dépression et du *zolpidem* en cas d'insomnie.

Dans les deux essais, les résultats ont été en faveur du *disulfirame* sur plusieurs critères d'évaluation de la consommation d'alcool (41,42).

### De meilleurs résultats chez des patients motivés, observants et assidus

La réponse clinique favorable aux traitements proposés aux patients alcoolodépendants ne paraît liée qu'en partie aux traitements médicamenteux. La motivation et l'assiduité des patients jouent un rôle important.

Les patients alcoolodépendants sevrés les plus assidus tout au long du traitement ont plus de chance de tirer bénéfice du traitement proposé que ceux qui ne le sont pas. Cet élément a été notamment mis en évidence dans une analyse de sous-groupe d'un essai randomisé bref (12 semaines) comparant *naltrexone* versus placebo (chez 196 patients alcoolodépendants) (43). L'efficacité du traitement a été meilleure chez les 104 patients assidus que chez les autres patients.

### En pratique : une aide médicamenteuse utile

Après sevrage de l'alcool, l'accompagnement des patients dans la longue période d'abstinence prolongée (voire de consommation contrôlée) repose surtout sur un soutien psychosocial de bonne qualité basé sur une relation soigné-soignant respectueuse, un projet thérapeutique éclairé et accepté au départ, un esprit de confiance permettant un suivi régulier.

En complément de cette action, l'aide médicamenteuse apporte un surcroît d'efficacité, et semble aider certains patients à maintenir une abstinence ou limiter la consommation alcoolique. L'efficacité des médicaments commercialisés paraît du même ordre de grandeur. L'*acamprosate* est le médicament le mieux étudié à long terme. Les résultats d'un essai chez des patients non sélectionnés incitent à éviter un usage prolongé d'*acamprosate* chez les patients cirrhotiques. La *naltrexone* n'a pas été bien étudiée au-delà de 6 mois ; elle provoque souvent des nausées, et des syndromes de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés. Le *disulfirame* provoque des hépatites graves.

Au terme de ce dossier, en encadré page 367, nous avons énoncé des principes d'aide des patients alcoolodépendants à mieux vivre après le sevrage.

**Synthèse élaborée collectivement par la rédaction, sans aucun conflit d'intérêts**  
©Prescrire

h- Selon le résumé, le corps du texte et la discussion de cet essai, 41 % des patients du groupe *naltrexone* versus 17 % dans le groupe *acamprosate* ont été considérés durablement abstinents ( $p = 0,0009$ ) (réf. 39). Un tableau présente des résultats inverses. Le recours au *disulfirame* a été plus fréquent dans le groupe *acamprosate* que dans le groupe *naltrexone*.

i- Les éventuels conflits d'intérêts des auteurs de l'essai ne sont pas signalés.

### Recherche documentaire et méthode d'élaboration

La recherche documentaire et la méthode d'élaboration sont présentées n° 306 page 273.

- 1- Prescrire Rédaction "Alcoolodépendance : après sevrage. Première et deuxième parties" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (306) : 270-278.
- 2- Mann K "Pharmacotherapy of alcohol dependence. A review of the clinical data" *CNS Drugs* 2004 ; **18** (8) : 485-504.
- 3- Lingford-Hughes AR et coll. "Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substances misuse, addiction and comorbidity : recommendations from the British Association for Psychopharmacology" *J Psychopharmacol* 2004 ; **18** (3) : 293-335.
- 4- Prescrire Rédaction "Le syndrome de sevrage alcoolique. Le prévoir, le prévenir, le repérer et le traiter" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 592-601.
- 5- Prescrire Rédaction "acamprosate-Aotal" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (165) : 607-609.
- 6- Paille FM et coll. "Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol" *Alcohol Alcohol* 1995 ; **30** (2) : 239-247.
- 7- Saas H et coll. "Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence" *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; **53** : 673-680.
- 8- Whitworth AB et coll. "Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence" *Lancet* 1996 ; **347** : 1438-1442.



## Pour aider les patients alcoolodépendants à mieux vivre après le sevrage

● Après avoir repéré les patients alcoolodépendants, après qu'ils aient pris conscience et accepté leur maladie, après qu'ils aient décidé de se soigner et accepté l'aide des soignants, après qu'ils aient arrêté leur consommation d'alcool depuis une semaine (le sevrage), il leur reste à garder le contrôle de leur consommation. L'évolution de l'alcoolodépendance est faite de rémissions et d'épisodes de réalcoolisation, de périodes de bien-être et de phases de misères physiques, psychiques, sociales, pour les patients et pour leur entourage.

● La non-consommation durable de toutes boissons alcooliques (abstinence) apporte globalement des bénéfices somatiques, psychiques et sociaux à un grand nombre de patients alcoolodépendants. L'espérance de vie est allongée. Il existe une relation statistique entre les bénéfices et le degré et la durée de l'abstinence. De ce fait, une abstinence transitoire, aussi longue que possible, est déjà un résultat intéressant.

● Le projet thérapeutique habituel est une abstinence prolongée. Un projet de consommation contrôlée, de sobriété, est préféré et réalisable par certains. Mieux vaut laisser à chaque personne le choix d'un projet éclairé, et ainsi maintenir une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant.

● Une relation soignant-patient de bonne qualité est vraisemblablement cruciale. Aucun traitement psychologique particulier n'a fait la preuve d'une utilité meilleure qu'une relation de qualité. Dans

ces conditions, un soutien psychosocial est bienvenu et réalisable par les soignants de premier recours. Ce traitement repose sur la confiance, l'empathie, le respect. Il favorise l'assiduité dans le suivi.

● Certains malades tirent avantage de leur participation à des groupes d'entraide d'anciens patients alcoolodépendants. Il est conseillé de donner les coordonnées écrites des mouvements proches de leurs lieux de vie (domicile, travail, etc.).

● En complément du soutien de personne à personne, quelques médicaments aident à maintenir l'abstinence, ou seulement à limiter la fréquence des rechutes. Les médicaments du maintien de l'abstinence ne sont pas des médicaments de sevrage. Ils ont été peu évalués chez des personnes âgées de plus de 65 ans.

● L'*acamprosate* est le médicament le mieux évalué à long terme, mais certains résultats font envisager une balance bénéfices-risques peut-être défavorable, lors de traitement prolongé chez les patients cirrhotiques.

● La *naltrexone* n'a pas été bien évaluée au-delà de 6 mois et son efficacité apparaît limitée dans la durée. Elle n'est pas appropriée chez les patients dépendants aux opiacés.

● Le *disulfirame* expose à des effets indésirables graves, en particulier hépatiques. C'est un recours en cas d'alcoo-

lodépendance sévère, au mieux en se concertant avec le patient pour qu'une autre personne supervise les prises quotidiennes.

● Le *baclofène* a eu des résultats encourageants à 4 semaines et à 3 mois dans 2 petits essais, ce qui nécessite confirmation et une meilleure évaluation des effets indésirables dans ce contexte. Son utilisation est justifiée dans le cadre d'essais cliniques.

● Il importe de prendre en compte la souffrance de l'entourage (écoute, information, déculpabilisation), et d'informer les membres de l'entourage de lieux d'aide.

● La première année d'abstinence est souvent émaillée d'événements indésirables : recrudescence du tabagisme, potomanie, consommation massive d'aliments et de boissons sucrées avec risque de prise de poids. C'est une période critique quant au risque de réalcoolisation. Ces faits cliniques justifient une surveillance clinique particulièrement attentive.

● Une réalcoolisation (ou rechute), parfois intense, peut survenir même après une longue période d'abstinence. Une relation de confiance et un discours clair au départ augmentent les chances que le patient reprenne contact pour demander une nouvelle aide, en vue d'éviter que ne se réinstalle une dépendance durable.

©Prescrire

Rev Prescrire 2009 ; 29 (307) : 367.

9- Besson J et coll. "Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism : a controlled study" *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; **22** (3) : 573-579.

10- Lipha Pharmaceuticals "FDA - Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee May 10, 2002. Briefing document for acamprosate 333 mg tablets" April 2002 : 311 pages.

11- Mann K et coll. "The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals : results of a meta-analysis" *Alcohol Clin Exp Res* 2004 ; **28** (1) : 51-63.

12- Kiritzé-Topor P et coll. "A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care" *Alcohol Alcohol* 2004 ; **39** (6) : 520-527.

13- Anton RF et coll. "Combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence

The COMBINE Study : a Randomized Controlled Trial" *JAMA* 2006 ; **295** (17) : 2003-2017.

14- Kranzler HR "Evidence-based treatments for alcohol dependence. New results and new questions" *JAMA* 2006 ; **295** (17) : 2075-2076.

15- "Acamprosate calcium". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 27 janvier 2009 : 4 pages.

16- Kiritzé-Topor P "Courrier en réponse à Prescrire" 28 janvier 2008 : 1 page.

17- Prescrire Rédaction "naltrexone-Reviva®. Un effet transitoire sur l'abstinence" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (186) : 483-485.

18- Srisurapanont M et Jarusuraisin N "Opioid antagonists for alcohol dependence". (Cochrane Review) (dernière révision : 2005). In : John Wiley and Sons, Chichester 2009 ; issue 1 :

102 pages.

19- Krystal JH et coll. "Naltrexone in the treatment of alcohol dependence" *N Engl J Med* 2001 ; **345** (24) : 1734-1739.

20- Monti PM et coll. "Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics : treatment process and 1-year outcomes" *Alc Clin Exp Res* 2001 ; **25** (11) : 1634-1647.

21- "Naltrexone". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 27 janvier 2009 : 6 pages.

22- Garbutt JC et coll. "Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. A randomized controlled trial" *JAMA* 2005 ; **293** (13) : 1617-1625.

23- Prescrire Rédaction "Que penser du disulfirame ?" *Rev Prescrire* 1987 ; **7** (61) : 51. ►►



## DURÉE DE TRAITEMENT

### Exacerbation aiguë de BPCO et antibiothérapie

● **Poursuivre une antibiothérapie au-delà de 5 jours n'améliore pas son efficacité en termes de guérison clinique d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive.**

Lors d'exacerbations aiguës sévères chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une antibiothérapie aide à restaurer la fonction respiratoire (1). Plusieurs familles d'antibiotiques sont utilisées dans ces circonstances, mais la durée optimale de l'antibiothérapie n'est pas connue (1).

Un groupe du Réseau Cochrane a réalisé une synthèse méthodique avec méta-analyse des essais comparant l'efficacité dans cette situation d'une antibiothérapie de moins de 5 jours à celle d'une antibiothérapie de plus longue durée (2). Le groupe a identifié 21 essais randomisés en double aveugle répondant à ces critères.

Les essais ont été réalisés chez 10 698 patients, âgés en moyenne de 58 ans, dont 72 % étaient fumeurs. L'exacerbation aiguë sévère a été définie par une augmentation de la toux ou de la dyspnée, une expectoration plus abondante et d'aspect purulent.

La durée moyenne des traitements a été de 4,9 jours pour les traitements courts versus 8,3 jours pour les traitements longs. Les antibiotiques utilisés étaient des céphalosporines, des macrolides ou des fluoroquinolones.

Le taux de guérison clinique a été comparable quelle que soit la durée de l'antibiothérapie, sans différence entre les antibiotiques.

En pratique, lors des exacerbations aiguës sévères de bronchopneumopathie chronique obstructive, poursuivre un traitement antibiotique au-delà de 5 jours ne semble pas avoir d'intérêt clinique pour les patients.

©Prescrire

► **24-** Blanc M et Daeppen JB "L'antabus® a-t-il encore sa place dans le traitement de la dépendance à l'alcool ?" *Rev Med Suisse* 2005 ; **1** : 1728-1733.

**25-** RK Fuller et coll. "Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration Cooperative Study" *JAMA* 1986 ; **256** (11) : 1449-1455.

**26-** Powell BJ et coll. "Comparison of three outpatient treatment interventions : a twelve-month follow-up of men alcoholics" *J Stud Alcohol* 1985 ; **46** (4) : 309-312.

**27-** Johnsen J et Morland J "Disulfiram implant : a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome" *Alcohol Clin Exp Res* 1991 ; **15** (3) : 532-536.

**28-** Chick J et coll. "Disulfiram treatment of alcoholism" *Br J Psychiatry* 1992 ; **161** : 84-89.

**29-** "Disulfiram". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 27 janvier 2009 : 8 pages.

**30-** Prescrire Rédaction "Hépatites graves sous disulfiram" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (217) : 355.

**31-** Johnson BA et coll. "Oral topiramate for treatment of alcohol dependence : a randomised controlled trial" *Lancet* 2003 ; **361** : 1677-1685.

**32-** Johnson BA et coll. "Topiramate for treating alcohol dependence. A randomized controlled trial" *JAMA* 2007 ; **298** (14) : 1641-1651 + letters **299** (14) : 405-407.

**33-** Prescrire Rédaction "12-1-8. Patients sous topiramate ou zonisamide" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302 suppl. interactions médicamenteuses).

**34-** "Baclofen". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 28 janvier 2009 : 11 pages.

**35-** Addolorato G et coll. "Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised, double-blind controlled study" *Lancet* 2007 ; **370** : 1915-1922.

**36-** Addolorato G et coll. "Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake : a preliminary double-blind randomized controlled study" *Alcohol Alcohol* 2002 ; **37** (5) : 504-508.

**37-** Prescrire Rédaction "Troubles neuropsychiques à l'arrêt brutal du baclofène" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (177) : 670.

**38-** Prescrire Rédaction "Attention aux bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (244) : 755.

**39-** Rubio G et coll. "Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment" *Alcohol Alcohol* 2001 ; **36** (5) : 419-425.

**40-** Laaksonen E et coll. "A randomized multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol-dependence" *Alcohol Alcohol* 2008 ; **4** (1) : 53-61.

**41-** De Sousa A et coll. "A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcoholic dependence" *Alcohol Alcohol* 2004 ; **39** (6) : 545-548.

**42-** De Sousa A et coll. "An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence" *Alcohol Alcohol* 2005 ; **40** (6) : 528-531.

**43-** Pettinati HM et coll. "Improving naltrexone response : an intervention for medical practitioners to enhance medication compliance in alcohol dependent patients" *J Addict Dis* 2000 ; **19** (1) : 71-83.

**44-** Patience D et coll. "The Seccat Survey : II. The Alcohol Related Problems Questionnaire as a proxy for resource costs and quality of life in alcoholism treatment" *Alcohol Alcohol* 1997 ; **32** (1) : 79-84.

**45-** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Résumé des caractéristiques Aotal" 16 février 2009 : 4 pages.

**46-** Mason BJ et coll. "A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence" *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; **56** : 719-724.

**47-** Anton RF et coll. "A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence" *J Clin Psychopharmacology* 2004 ; **24** : 421-428.

**48-** Gueorguieva R et coll. "New insights into the efficacy of naltrexone based on trajectory-based reanalyses of two negative clinical trials" *Biol Psychiatry* 2007 ; **61** : 1290-1295.

DCI	France	Belgique	Suisse
acamprosate	AOTAL°	CAMPRAL°	CAMPRAL°
baclofène	LIORESAL° ou autre	LIORESAL° ou autre	LIORESAL° ou autre
disulfirame	ESPERAL°	ANTABUSE°	ANTABUS°
isoniazide	RIMIFON°	NICOTIBINE°	RIMIFON°
métronidazole	FLAGYL° ou autre	FLAGYL°	FLAGYL° ou autre
nalméfène	—	—	—
naloxone	NARCAN° ou autre	—	NALOXON ORPHA°
naltrexone	NALOREX° ou autre	NALOREX°	NALTREXIN°
naltrexone injectable action prolongée	—	—	—
phénytoïne	DI-HYDAN°	DIPHANTOINE° ou autre	PHENYTOINE- GEROT° ou autre
rifampicine	RIFADINE° ou autre	RIFADINE°	RIMACTAN° ou autre
sertraline	ZOLOFT° ou autre	SERLAIN° ou autre	ZOLOFT° ou autre
topiramate	EPITOMAX°	TOPAMAX°	TOPAMAX°
vitamine B2 alias riboflavine	BEFLAVINE°	RIBON 10° ou autre	VITAMINE B2 STREULI°
vitamine C	LAROSCORBINE° ou autre	REDOXON° ou autre	REDOXON° ou autre
zolpidem	STILNOX° ou autre	STILNOCT° ou autre	STILNOX° ou autre